

Aus dem Medizinischen Zentrum für Strahlendiagnostik
der Philipps- Universität Marburg und des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose



**Vergleich aktiv und passiv beschichteter Stents im Hinblick auf Restenoseprophylaxe -
eine vergleichende tierexperimentelle Studie**

Inaugural - Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich der Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Julia Margaretha Reinke

aus Hamburg
Hannover 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
22.08.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. M. Kalinowski

1. Korreferent: Prof. Dr. W. Grimm

Kommissionsvorsitzender: Prof. Dr. R. Moosdorf

Inhalt

| | |
|--|----|
| Inhalt..... | 3 |
| 1. Einleitung | 5 |
| 1.1 Epidemiologie der KHK | 5 |
| 1.2 Arteriosklerose: Definition, Pathogenese | 6 |
| 1.3 Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Arteriosklerose..... | 14 |
| 1.3.1 PTCA – ein gängiges Therapieverfahren | 15 |
| 1.4 Pathogenese der Restenose nach PTCA | 16 |
| 1.4.2. Therapiemöglichkeiten der Restenose nach PTCA..... | 19 |
| 1.5. Stents | 20 |
| 1.5.1 Etymologie | 20 |
| 1.5.2. In-Stent Restenose und Stentthrombose..... | 20 |
| 1.5.3. Stentdesign und Coatings | 32 |
| 1.5.4. medikamentenbeschichtete Stents..... | 36 |
| 1.5.4.1 Mechanismen der kontrollierten Abgabe eines Medikaments (DES)..... | 39 |
| 1.5.4.2 Beschichtungen | 41 |
| 1.5.4.2.1 Rapamycin | 41 |
| 1.5.4.2.2 Paclitaxel | 46 |
| 1.5.4.3 Der Vergleich: SES, PES und BMS | 47 |
| 1.5.4.2.3 Everolimus und Zotarolimus | 53 |
| 1.5.5. radioaktive Stents | 54 |
| 1.5.6. bioresorbierbare Stents | 55 |
| 1.5.7. Antikörper beschichtete Stents..... | 57 |
| 1.5.8 beschichteter Ballonkatheter | 57 |
| 2. Fragestellung | 59 |
| 3. Material und Methoden: | 61 |
| 3.1 Tiermodell | 61 |
| 3.2 Stents | 61 |
| 3.3 Versuchsaufbau | 67 |
| 3.4 Stenoseinduktion | 68 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.5 | Stentimplantation..... | 70 |
| 3.6 | Histologiegewinnung..... | 74 |
| 3.7 | Aufarbeitung der Präparate..... | 75 |
| 3.7.1 | Fixierung und Einbettung..... | 75 |
| 3.7.2 | Schnitt- und Schlifftechnik..... | 76 |
| 3.7.3 | Sägen des Sandwiches..... | 78 |
| 3.7.4 | Schleifen des Präparates..... | 78 |
| 3.8 | Färbung..... | 78 |
| 3.8.1 | Morphometrie..... | 79 |
| 3.9 | Statistik..... | 87 |
| 4. | Ergebnisse..... | 87 |
| 4.1 | Auswertung der Ergebnisse..... | 87 |
| 5. | Diskussion..... | 97 |
| 5.1 | Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit bestehender Literatur..... | 97 |
| 5.2. | Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen mit humanen regenerativen und entzündlichen Reaktionen..... | 107 |
| 5.3 | Therapieziele der DES..... | 112 |
| 5.4 | Indikationen für DES..... | 113 |
| 5.5 | DES in der peripheren Anwendung..... | 117 |
| 5.6 | Kosteneffizienz..... | 122 |
| 5.7 | Ausblick: Entwicklung und Technik..... | 124 |
| 6. | Zusammenfassung (inkl. englischer Zusammenfassung)..... | 133 |
| 7. | Literatur..... | 137 |
| 8. | Abkürzungsverzeichnis..... | 181 |
| 9. | Anhang..... | 184 |
| 9.1 | Lebenslauf..... | 184 |
| 9.2 | Verzeichnis der akademischen Lehrer..... | 187 |
| 9.3 | Danksagungen..... | 187 |
| 9.4 | Eidesstattliche Erklärung..... | 188 |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie der KHK

In den westlichen Industrienationen haben die Erkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzerkrankung (KHK) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) eine hohe Inzidenz.

Die KHK und auch die pAVK sind Erkrankungen der Arterienwand, die zu obliterierenden oder stenosierenden Veränderungen des Lumens und damit zu erheblichen Durchblutungsstörungen in den zu versorgenden Gebieten führen. Ätiologisch liegt diesen kardiovaskulären Erkrankungen häufig eine Arteriosklerose zugrunde.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. In den Frühstadien der Erkrankung sind in der Regel noch keine klinischen Symptome vorhanden, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in der Gefäßwand vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel, welches sich klinisch in der Regel als Angina pectoris äußert. Die klinischen Manifestationen der KHK, wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, und Herzrhythmusstörungen führen die Todesursachenstatistik in Deutschland an (Versorgungsleitlinie, Stand 08.09.2010).

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes waren im Jahre 2009, wie auch schon in den Vorjahren, Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems die häufigste Todesursache. Fasst man die Folgeerkrankungen chronisch ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt als direkte Folgeerkrankungen der KHK zusammen, entfallen 15,2% der Sterbefälle im Jahr 2009 auf die Diagnose KHK. Im Detail starben 73.899 (8,6%) Menschen an den Folgen einer chronisch-ischämischen Herzerkrankung. Diese Erkrankung bildet mit 8,6% die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik. Es folgen der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz mit 6,6% und 5,7%. Damit wird die Todesursachenstatistik eindeutig durch typische Folgeerkrankungen der Arteriosklerose angeführt. Erst auf Platz 4 folgen die malignen Erkrankungen der Lunge und der Bronchien mit 4,9% (Bundesamt, Stand Februar 2011).

Die Symptome der KHK sind typischer Weise die Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Dyspnoe und Tachykardie; insbesondere ältere Patienten oder Patienten mit Vorerkrankungen wie Diabetes, können unter den typischen Gefäßveränderungen leiden ohne jedoch eine klinische Symptomatik zu entwickeln. Diese Gruppe von Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar, da die Diagnosestellung meist erst erfolgt, wenn sich eine irreversible Myokardischämie manifestiert. Auch zerebrale Insulte sind eine mögliche Folge der arteriosklerotischen Verengung oder Verlegung einer versorgenden Arterie.

An den Extremitäten kann Arteriosklerose zu einer pAVK führen, diese bezeichnet die Einschränkung der arteriellen Extremitätendurchblutung. In etwa 95 % der Fälle liegen der chronischen pAVK arteriosklerotische Veränderungen zugrunde, aber nicht immer ist Arteriosklerose im Sinne einer pAVK für einen bestehenden Gefäßverschluss verantwortlich. Insbesondere an den Extremitäten können eine Thromboembolie, eine Arteriitis (Morbus Horton) oder eine Thrombangiitis obliterans (Morbus Winiwarer-Buerger) zu pAVK-ähnlichen Symptomen führen und damit das klinische Bild der pAVK imitieren. Dieses Bild bietet ein Spektrum von Durchblutungsstörung und Claudicatio intermittens bis hin zur Bildung einer Gangrän der betreffenden Extremität.

1.2 Arteriosklerose: Definition, Pathogenese

Die Arteriosklerose ist durch pathologische Veränderungen wie Elastizitätsverlust, Verkalkung, Lumenverengungen und Verhärtung gekennzeichnet. Sie ist die häufigste Erkrankung des Gefäßsystems überhaupt.

Arteriosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima in großen und mittelgroßen Arterien, bei denen es zur lokalen Ansammlung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutprodukten, Bindegewebe und Calcium-Komplexen kommt, die im Folgenden mit Veränderungen der Media assoziiert sind (Definition WHO technical report series 1958).

Die Entstehung der Arteriosklerose ist ein multifaktorielles Geschehen dessen Auslösung durch spezifische Risikofaktoren begünstigt wird. Den wichtigsten Risikofaktor stellen die erhöhten Werte der cholesterinreichen Lipoproteine (LDL) dar, außerdem Nikotinabusus, Hypertonus, Diabetes mellitus, genetische Disposition, höheres Lebensalter, Adipositas und Lipoprotein A (Brasen and Niendorf, 1997).

Besonders die Kumulation dieser Risikofaktoren führt offenbar zu einem exponentiell erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Arteriosklerose.

Arteriosklerose ist eine chronische Inflammation in deren Folge es zu einer Plaqueruptur kommen kann, die dann wiederum zu einer Thrombose führt (Fuster et al., 1992). Zu den entscheidenden Faktoren, die den Ablauf dieser Kaskade in Gang setzen gehören vor allem die Bildung von Fettstreifen (fatty streaks), die in der Folge zu verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen des Herzkreislaufsystems führen können.

Der erste Schritt zur Bildung einer arteriosklerotischen Plaque ist der Lipoproteintransport in die Arterienwand. Die Erhöhung der Konzentration von LDL im Blut führt erwiesenermaßen zu den typischen arteriosklerotischen Veränderungen (Brown and Goldstein, 1986), was darin begründet liegt, dass dieser konzentrationsabhängige Prozess keine rezeptorabhängige Endozytose benötigt (Steinberg et al., 1989, Young and Parthasarathy, 1994) und entsprechend bereits bei erhöhten LDL-Werten im Blut vermehrt stattfindet.

Auch Schwenke et al. haben gezeigt, dass die Retention von Lipoprotein in der Arterienwand für die Entwicklung einer Arteriosklerose von besonderer Bedeutung ist. (Schwenke and Carew, 1989b, Schwenke and Carew, 1989a).

1989 wurde durch Frank und Fogelman (Frank and Fogelman, 1989) herausgefunden, dass LDL rasch über das intakte Epithel transportiert wird und dann in einem dreidimensionalen Netzwerk aus Bindegewebefasern und -fibrillen, sezerniert von den Zellen der Zellwand, gespeichert wird (Nivelstein et al., 1991). Die enge Verbindung von LDL mit der Extrazellulärmatrix des subendothelialen Gewebes erklärt (Nivelstein-Post et al., 1994), warum die Konzentration von Apolipoprotein B, dem Hauptbestandteil von LDL, in der Zellwand deutlich höher ist, als im Plasma (Smith, 1974, Hoff et al., 1977b, Hoff et al., 1977a).

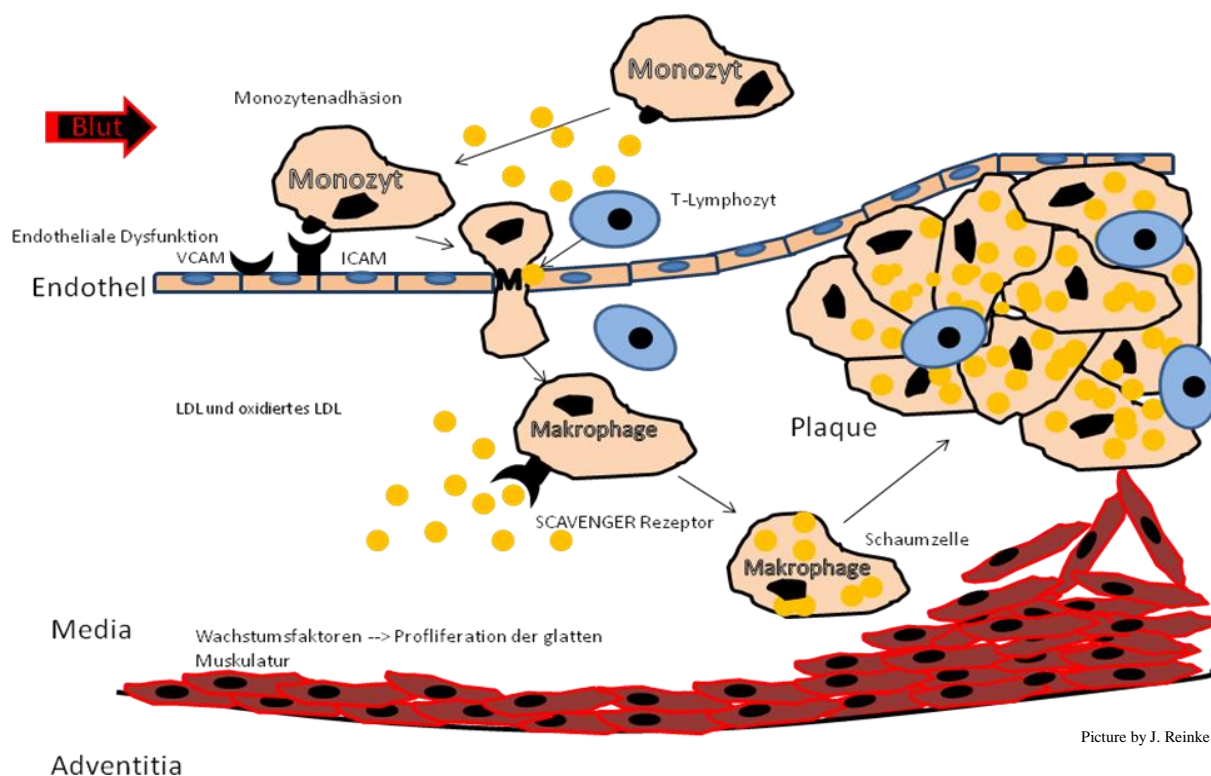
Je mehr oxidative Abbauprodukte in der Wand der Arterie zu liegen kommen, desto mehr LDL lagert sich auch in den subendothelialen Strukturen an (Witztum and Steinberg, 1991, Witztum, 1994).

Weitere Studien haben Veränderungen der in der Wand retinierten Lipoproteine ergeben (Kruth, 1985, Simionescu et al., 1986). Initial haben Brown und Goldstein schon 1986 herausgefunden, dass Arteriosklerose in verschiedenen Spezies durch die Mutation des LDL-Rezeptors erheblich gefördert wird (Brown and Goldstein, 1986). Dieser Prozess wird im Folgenden erläutert.

Es findet eine oxidative Veränderung der Lipoproteine (Haberland et al., 1988, Palinski et al., 1989, Yla-Herttuala et al., 1989) in zwei Schritten statt. Der erste Schritt vollzieht sich in der Oxidation der Fette des LDL. Das Apolipoprotein B wird hierbei nur wenig verändert. Der zweite Schritt beginnt mit der Rekrutierung der Monozyten, die sich am Ort des Geschehens in Makrophagen umwandeln und ihre oxidative Kraft einsetzen, um auch den Proteinanteil des LDL zu verändern.

Diese Veränderung führt dazu, dass der physiologische LDL-Rezeptor das veränderte LDL nicht mehr erkennt, stattdessen aber der SCAVENGER-Rezeptor und der Rezeptor für oxidiertes LDL (Sparrow et al., 1989, Freeman et al., 1990, Brown and Goldstein, 1990) das veränderte LDL aufnehmen.

Diese Veränderung in der Signaltransduktion führt zu einer massiven Kumulation von LDL in den Zellen, deren Rezeptoren nicht mehr von der intrazellulären Cholesterinkonzentration gesteuert werden. Diese cholesterinbeladenen Zellen haben ein schaumiges Zytoplasma, daher rührt ihre Bezeichnung als „Schaumzellen“. Die Modifikation des LDL betrifft vor allem die glatte Gefäßmuskulatur, das Endothel und die Makrophagen (Ross, 1999) (*Abb.1*).



Bildung einer arteriosklerotischen Plaque (Abb.1)

Oxidiertes LDL ist Stimulationsfaktor für Adhäsion und Migration von Monozyten in die Intima des Gefäßes (Ross, 1986) und affiziert die drei Stufen der Bindung von Monozyten: Anbindung, Aktivierung und Anheftung (McEver, 1992).

Die P-Selektin Expression ist durch erhöhte Spiegel hoch oxidierten LDLs und anderer Substanzen in arteriosklerotischen Läsionen erhöht (Johnson-Tidey et al., 1994, Lehr et al., 1991) und ist für die Rekrutierung von Leukozyten im Laufe einer Entzündung verantwortlich.

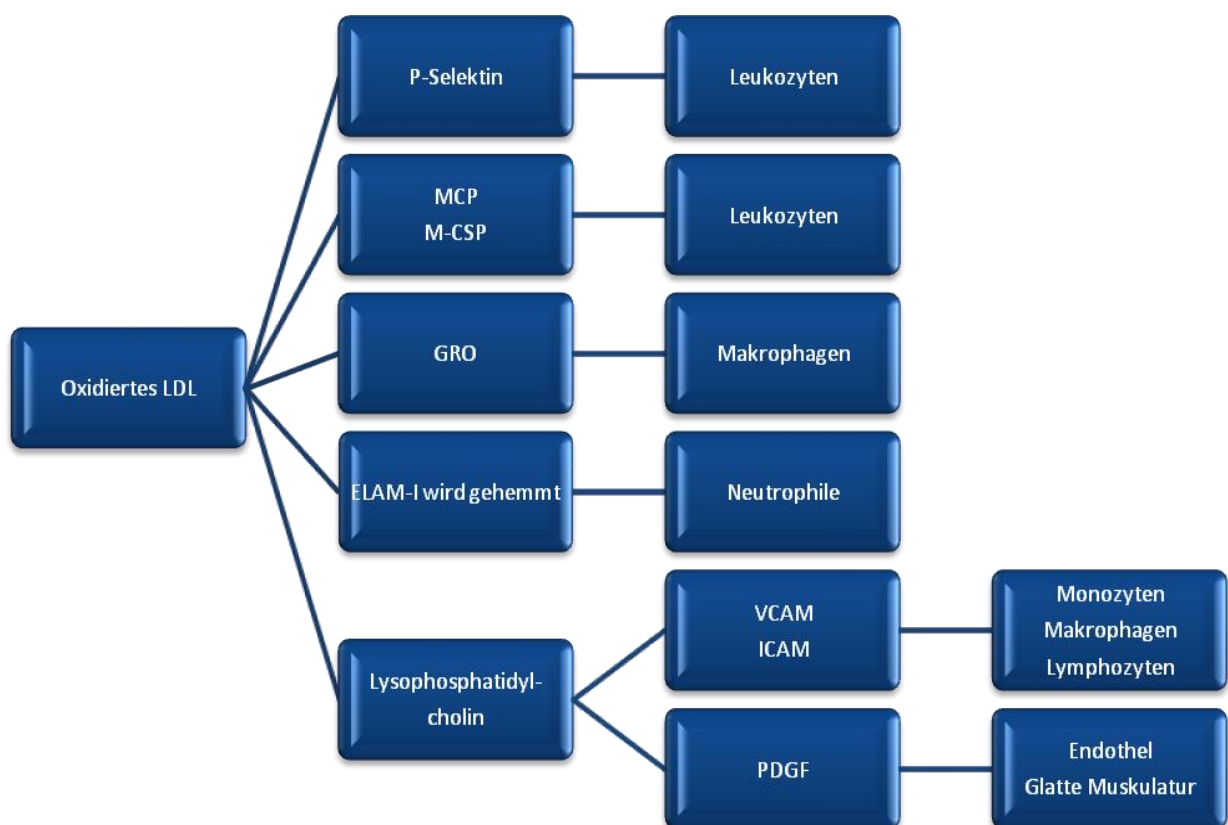
Die Endothelzellen produzieren - durch oxidiertes LDL aktiviert - die Monozytenaktivatoren MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (Cushing et al., 1990), M-CSF (monocyte colony stimulating factor) (Rajavashisth et al., 1990) und GRO (growth related oncogene) (Schwartz et al., 1994). M-CSF und MCP sind lösliche Moleküle, während GRO ortsfest an der Endotheloberfläche an heparin-like molecules gebunden ist (Schwartz et al., 1994).

Die entstehende Inflammation wird begünstigt durch M-CSF, das wiederum Makrophagen chemotaktisch anlockt und ihre Einwanderung in die Gefäßwand steigert. Die aktivierten

Makrophagen sezernieren IL und MCP und tragen so ebenfalls zur bestehenden Entzündungsreaktionen bei.

Dass das oxidierte LDL zwar zu Monozytenadhärenz und Umwandlung in Makrophagen, nicht aber primär zu einer neutrophilen und auch lymphatischen Reaktion führt, ist darauf zurückzuführen, dass LDL ein G-Protein aktiviert. Damit wird die cAMP-Konzentration angehoben, was wiederum dazu führt, dass die Expression von ELAM-1 - einem Rezeptor an den Neutrophile binden - gehemmt wird, während die oben genannten inflammatorischen Moleküle aktiviert werden (Berliner et al., 1995).

Neben den Monozyten gelangen sekundär auch Lymphozyten in die Gefäßwand und halten dort die Inflammation aufrecht. VCAM (vascular cell adhesion molecule-1) und ICAM (intercellular adhesion molecule-1), Moleküle der Immunglobulin-Gen-Superfamilie, ermöglichen den Transport von Monozyten und Lymphozyten durch das Gefäßendothel (Abb.2).



Aktivierungskaskade der Entzündungsreaktion (Abb.2)

Lysophosphatidylcholin, ebenfalls ein Produkt des oxidativ veränderten LDL, ist sekundär chemoattraktiv für Monozyten (Quinn et al., 1988) und T-Lymphozyten (McMurray et al., 1993). Es reguliert die Expression von VCAM und ICAM (Kume et al., 1992) und ermöglicht damit wesentlich die Penetration von Monozyten und Lymphozyten durch die Endothelschicht in die Intima (Witztum and Berliner, 1998, Toborek and Kaiser, 1999).

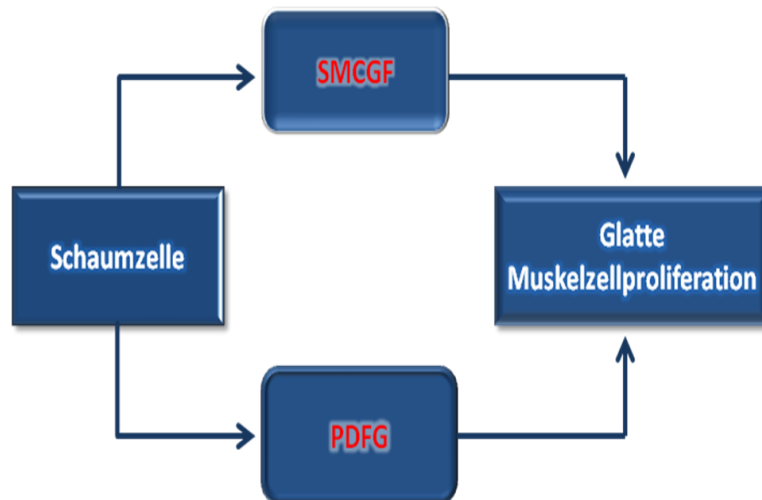
Weiterhin ist Lysophosphatidylcholin in der Lage PDGF und heparin-binding epidermal growth factor mRNA in Endothelzellen (Kume and Gimbrone, 1994) und glatten Muskelzellen zu erhöhen und beide zu stimulieren.

Die Dysfunktion des Endothels führt zur Bildung von Stickstoffmonoxid (NO). Dies und die vermehrte Bildung von Superoxid ($O_2^{\cdot-}$) führen zur vermehrten Aktivierung von NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells), der wiederum auch die Expression von VCAM und ICAM reguliert.

Das hoch oxidierte LDL kann außerdem endotheliale Zellmigration unterbinden und die Reparatur von ulzerierten Plaques zu organisierte Läsionen verhindern (Murugesan et al., 1993). Da oxidiertes LDL für Makrophagen toxisch ist (Reid and Mitchinson, 1993), trägt es dazu bei die Inflammation aufrecht zu erhalten und die Bildung einer zentralen Nekrose in fortgeschrittenen Läsionen zu begünstigen.

Durch das Absterben von Schaumzellmakrophagen werden kleine Lipidtröpfchen frei, die dann von glatten Muskelzellen phagozytiert werden, die wiederum zu glatten Muskelzell-Schaumzellen werden (Wolfbauer et al., 1986).

Nevad et al. (Navab et al., 1991) publizierten, dass die Gefäßwandzellen mit den Monozyten interagieren, indem sie die mRNA für das gap-junction-Protein Connexin 43 herstellen, gleichzeitig fand eine erhöhte Produktion von Matrixmolekülen statt. An diesem Prozess waren auch IL-1 und IL-6 beteiligt; beide sind Induktoren der Migration von glatten Muskelzellen und werden von oxidierten Lipiden stimuliert (Ku et al., 1992). Die umgewandelten Makrophagen sind wichtige Einflussfaktoren bei der Herstellung von smooth muscle cell growth factor (SMCGF) und chemotaktisch aktivem platelet-derived growth factor (PDGF); dies erklärt die Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Läsion (Ross, 1993a) (*Abb. 3*).



Pathway: Bildung smooth muscle cells (Abb.3)

Alle Läsionen wachsen bis zu dem Punkt in Richtung Adventitia ein, an dem sie sich nicht mehr innerhalb der Media vergrößern können und beginnen dann das Lumen einzuengen (Glagov et al., 1987). Solche Läsionen scheinen sich besonders an bestimmten Prädispositionstellen zu entwickeln (Masuda and Ross, 1990a, Masuda and Ross, 1990b, Gerrity and Schwartz, 1977, Gerrity et al., 1979, Gerrity, 1981b, Gerrity, 1981a, Cornhill et al., 1990, 1993) und korrelieren in ihrem Auftreten sowohl mit hämodynamischen als auch mit mechanischen Faktoren (Demer et al., 1993, Mehrabian et al., 1991, Resnick et al., 1993a, Resnick et al., 1993b). Insbesondere sind Gefäßbifurkationen und Areale mit turbulentem Blutstrom gefährdete Bereiche für die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen.

Die Läsion breitet sich über den initialen Defekt hinaus aus und wächst durch die Migration von monoklonalen Zellen in den Übergangsbereich auch in die normale Gefäßwand ein (Rosenfeld et al., 1987). Weiterhin vergrößert sie sich durch die Proliferation von Makrophagen (Ross, 1993b) und glatten Muskelzellen (Reidy, 1994), durch die überschießende Produktion von Extrazellulärmatrix (Riessen et al., 1994) und durch die Akkumulation von extrazellulären Lipiden in der zentralen Nekrose der Läsion (Guyton and Klemp, 1989, Kruth, 1985).

Eine der größten Gefahren bei der Entstehung von arteriosklerotischen Plaques ist die Plaqueruptur. Unter bestimmten Umständen (z. B. Blutdruckanstieg, Infektion) kann eine

Plaque aufbrechen. Als Reaktion darauf wird das körpereigene Immunsystem aktiviert, indem die Blutgerinnungskaskade einsetzt. So bilden sich Gerinnsel in den Blutgefäßen, die im weiteren Verlauf in einem ohnehin schon verengten Gefäß zum vollständigen Verschluss desselben führen oder mit dem Blut weitergeschwemmt werden und an einer Engstelle, z. B. einer Bifurkation, steckenbleiben und dort einen thrombotischen Verschluss zu verursachen.

Die Plaqueruptur findet ebenfalls vor allem an bestimmten prädestinierten Stellen statt, die von struktureller Minderwertigkeit sind. Besonders die Kalzifizierung der Läsion ist ein mechanisches Charakteristikum, das zur erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur führt (Demer, 1991), dies bewiesen auch eine Reihe weiterer Studien (Beadenkopf et al., 1964, Fitzgerald et al., 1992, Kragel et al., 1989, Kragel et al., 1990, Sharma et al., 1993). Zur Pathogenese der Plaqueruptur fanden Bostrom et al. heraus, dass bis dahin unbekannte, mikrovaskuläre, perizytenähnliche Zellen für die Kalzifizierung innerhalb eines Gefäßes verantwortlich sind. Sie aktivieren ein Protein, das während der Morphogenese des Knochens eine wichtige Rolle in der osteoblastischen Differenzierung spielt. Tissue growth factor- β 1 und Hydroxycholesterol, die in den fatty streaks einer arteriosklerotischen Plaque vorhanden sind, aktivieren diese mikrovaskulären Zellen zur Kalzifizierung und induzieren damit weitere Arteriosklerose (Bostrom et al., 1993, Watson et al., 1994).

Demer et al. stellten weiterhin dar, dass das Vorhandensein einer arteriosklerotischen Plaque mit struktureller Schwäche durch lokale Entzündung an der Stelle der Verkalkung für eine Plaqueruptur aufgrund der veränderten Geweboberfläche mit ebenfalls veränderten physikalischen Eigenschaften prädisponiert. Diese veränderten Eigenschaften entstehen unter anderem durch pulsatile Blutdruckschwankungen im arteriellen Schenkel des Gefäßsystems (Demer LL, 1994).

Weiterhin besteht durch die arteriosklerotische Plaque die Gefahr einer Thrombose, weil Thromboplastin (Faktor III, = Tissue factor), das eigentlich nur in der Adventitia der Gefäßwand vorkommt, durch oxidiertes LDL vermehrt ausgeschüttet wird. Thromboplastin ist ein an der Blutgerinnung beteiligtes Protein und wird zur Gruppe der Gerinnungsfaktoren gezählt. Es befindet sich im subendothelialen Gewebe, in Blutplättchen und in Leukozyten und leitet die Bildung von Thrombin aus Prothrombin ein. Damit gibt Thromboplastin den Anstoß für die Gerinnungskaskade.

LDL aktiviert sowohl Endothelzellen (Drake et al., 1991, Fei et al., 1993) also auch Monozyten (Brand et al., 1994) zur Synthese von Thromboplastin, das auch in der Intima der arteriosklerotischen Läsion deutlich vermehrt zu finden ist (Drake et al., 1989).

Additiv ist die PAI (Plasminogen-Aktivator-Inhibitorkonzentration) erhöht. PAI fungiert als Inhibitor der körpereigenen Auflösung von Blutgerinnseln und ist damit Hauptinhibitor der Fibrinolyse (Latron et al., 1991). Durch seine Erhöhung werden eventuell entstandene Gerinnsel nicht lysiert, sodass im Verlauf die Gefahr thrombotischer Verschlüsse erhöht ist.

Folgerichtig führt eine Plaqueruptur zur Exposition aller genannten gerinnungsfördernden Substanzen gegenüber dem Blutstrom und trägt so maßgeblich zur Thrombosebildung bei. Die physiologische Reaktion auf Thrombinbildung ist Vasodilatation (Vanhoutte, 1989), um zu verhindern, dass der Thrombus das Gefäß verschließen kann. Im Falle einer Plaqueruptur wird die Vasodilatation durch die Induktion von Endothelin durch LDL unterbunden (Boulanger et al., 1992), damit kann die NO-Konzentration nicht steigen und es findet keine Vasodilatation statt (Galle et al., 1990, Mangin et al., 1993, Yang et al., 1994).

Zur Bildung der Thrombose tragen außerdem bei: Thrombozytenakkumulation, Thromboxane A₂, Serotonin, ADP (Adenosindiphosphat), plättchenaktivierender Faktor und aktiviertes Thrombin, sowie die Verminderung von Prostazyklin (Fuster, 1994, Willerson et al., 1989). Prostazyklin bindet an spezifische Rezeptoren in der Zellmembran, die das Signal über G-Proteine in das Zellinnere weiterleiten. Seine Wirkungen sind u.a. Vasodilatation, Temperaturanstieg, Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit, Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Magensäuresekretion.

1.3 Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Arteriosklerose

Zur Therapie und der ausreichenden Wiederherstellung der Blutversorgung bei KHK gibt es verschiedene Behandlungsverfahren: konservative, pharmakologische, interventionelle und operative.

Zu den konservativen Therapiemöglichkeiten zählen vor allem die Verminderung der zur KHK führenden Risikofaktoren, wie Nikotinkonsum und fettreiche Ernährung, Diabetes

mellitus, Hypertonus sowie Bewegungsmangel und Übergewicht.

Das Ausschalten von Risikofaktoren spielt eine entscheidende Rolle in der Primärprävention (Prävention der Krankheitsentstehung) und der Verhinderung der Progredienz bestehender Erkrankungen (Sekundärprävention). Als konservative Maßnahmen stehen je nach Schweregrad der Erkrankung außerdem physiotherapeutische Maßnahmen und körperliche Betätigung zur Verbesserung der Durchblutung zur Verfügung. Insbesondere sind physiotherapeutische Konzepte in der kardiologischen Anschlußheilbehandlung bei KHK eine wertvolle Ergänzung der stationären Behandlung.

Pharmakologisch stehen in der Behandlung der akuten Angina Pectoris vor allem β -Rezeptorantagonisten, Ca^{2+} -Kanalantagonisten und Nitrate zur Verfügung. Zur Sekundär/Tertiärprophylaxe eignen sich Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel, Cholesterin senkende Medikamente, ACE-Hemmer, AT_1 -Rezeptorantagonisten und Antikoagulantia zur Gerinnungshemmung zur Verfügung.

Im Rahmen der interventionellen Therapie der KHK gibt es zwei weitere Therapiemöglichkeiten: die sogenannte perkutane transluminale (Koronar-) Angioplastie (PT(C)A) eine Gefäßaufdehnung die ggf. mit einer Stentimplantation kombiniert werden kann oder das Überbrücken der Stenose durch einen Koronarbypass.

1.3.1 PTCA – ein gängiges Therapieverfahren

Die PTCA ist ein in der interventionellen Kardiologie häufig angewandtes Verfahren, das 1977, entwickelt von Andreas Gruentzig, zum ersten Mal Anwendung fand, um Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine schnelle und effektive Therapie anzubieten (Lowe et al., 2002, Gruentzig, 1978). In Deutschland ist die PTCA eine etablierte Methode der interventionellen Therapie der Arteriosklerose geworden.

Die PTCA wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung nach Koronarangiographie durchgeführt. Durch einen von der Arteria femoralis oder Arteria radialis eingeführten Führungskatheter wird ein Ballonkatheter vorgeschoben, an dessen distalem Ende sich ein Ballon, der in der Stenose mit ca. 8-12 bar expandiert wird, befindet. Durch die Inflation des

Ballons innerhalb des stenosierten Gefäßes wird das Plaquematerial an die Gefäßwand gepresst und die Passage ist wieder hergestellt. Im Rahmen der Ballondilatation gibt es die Möglichkeit ein Stent in das Gefäß einzusetzen, um es nach Dilatation mechanisch offen zu halten und -falls der Stent beschichtet ist- auch eine pharmakologische Wirkung zu erzeugen. Eine PTCA wird als Notfalleingriff beim akuten Myokardinfarkt oder als elektiver Eingriff bei chronischer koronarer Herzkrankheit zur Verbesserung der Symptome durchgeführt. Anstelle eines Ballonkatheters werden selten auch Laser oder Rotablation (rotierender, diamantbeschichteter Fräskopf, der innerhalb des Gefäßes die Plaque abschleift) eingesetzt, um eine Gefäßstenose zu beseitigen oder auch um auf eine klassische PTCA vorzubereiten. Diese Verfahren konnten sich allerdings gegenüber der PTCA nicht als prognoseverbessernde Therapieoptionen durchsetzen.

1.4 Pathogenese der Restenose nach PTCA

Die Achillesferse der PTCA ist das Auftreten von Restenosen. In den Anfängen der PTCA waren Restenoserraten von 30 - 60% in den ersten sechs Monaten häufig (Serruys et al., 1994, Fischman et al., 1994).

Restenose ist definiert als eine $\geq 50\%$ ige Lumenverengung in der follow-up Angiographie (Detre et al., 1988). Ungefähr die Hälfte der Patienten, die eine angiographische Restenose aufweisen, zeigen auch klinisch Symptome der Restenose, resultierend in wiederkehrenden Ischämien, die im Verlauf zu wiederholten Revaskularisationsmaßnahmen der betroffenen Gefäße führen (Bengtson et al., 1990).

Besondere Risikofaktoren, die zur Entstehung von Restenosen beitragen, sind ähnlich wie die der KHK selbst: Diabetes, Hypertonus, erhöhtes Gewicht und BMI, Mehr-Gefäß-Erkrankungen und die Verwendung von mehreren Stents (Cutlip et al., 2002, Goldberg et al., 2001, Kastrati et al., 1997, Mercado et al., 2001, Singh et al., 2004).

Die Pathogenese der Restenose ist morphologisch allerdings eine andere als die Bildung einer arteriosklerotischen Plaque. Restenose ist als Heilungsprozess in drei Phasen nach einer intraarteriellen Verletzung definiert, der zu vaskulären Rückstellkräften („Elastic recoil“), neointimaler Hyperplasie und zu einem sich negativ auswirkenden Umbau der Gefäßwand führt (Lowe et al., 2002, Mintz et al., 1996).

Der elastische Rückschlag findet sofort nach der Ballondilatation statt und ist als mechanischer Kollaps der Arterie definiert. Die neointimale Proliferation und der Umbau des Gefäßes resultieren direkt aus dem lokalen Trauma an der Arterienwand.

Durch die Ballondilatation kommt es zu einer Rissbildung in der Media des Gefäßes meist am Übergang der arteriosklerotische Plaque in die gesunde Gefäßwand, dabei werden subendotheliale Strukturen freigelegt (Scott et al., 1996). Das Freiliegen subendothelialer Strukturen wiederum führt zu einer Reihe von Reaktionen, die eine Thrombusbildung begünstigen, so zum Beispiel, der durch die Denudation entstehende Mangel an antithrombotisch wirkenden Substanzen, wie NO, Prostaglandinen und TPA (tissue plasminogen activator).

In Ergänzung dazu führt der Abrieb im Gefäßlumen zu einer erhöhten Thrombozytenanheftung und -aggregation. Die Thrombozyten binden an PDGF, Thromboxane A₂ und ADP, die wiederum weitere Signalwege auslösen, die zur Aggregation von Thrombozyten führt und damit den Zirkel schließen. Es bildet sich ein Thrombus (Scott et al., 1996, Schwartz and Henry, 2002).

PDGF, TGF (transforming growth factor) und EGF (endothelial growth factor) sind Zytokine, die von den Thrombozyten freigesetzt werden und als mitogene und chemotaktische Agentien für glatte Muskelzellen und Makrophagen wirken (Grant et al., 1994, Reidy et al., 1992).

Die Makrophagen setzen PDGF und IL-6 frei, was zu einer weiteren Stimulation der glatten Muskelzellen führt (Grant et al., 1994, Reidy et al., 1992). Diese verändern sich phänotypisch und wandeln sich in Myofibroblasten mit proliferativer, sekretorischer und synthetisierender Funktion um.

Die glatten Muskelzellen verlassen ihre G₀-Phase und beginnen sich mitotisch zu teilen. Zudem kommt es durch die endotheliale Denudation zum Verlust von heparin-like Glykosaminoglykanen, die normalerweise die vaskulären glatten Muskelzellen hemmen (Castellot et al., 1981).

Die intrazellulären Signalwege haben Indolfi et al. sehr detailliert herausgearbeitet mit dem Ergebnis, dass es zwei entscheidende Kaskaden gibt, die die Funktion von glatten Muskelzellen diesbezüglich beeinflussen.

Einerseits die Thyrosinkinase-Kaskade und andererseits die cAMP-induzierte-Kaskade. Sie stehen funktionell in diametralem Gegensatz zueinander:

Die Thyrosinkinase führt zu einer Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen, während die cAMP-Kaskade - indem sie die Aktivierung vom RAS- Protoonkogen hemmt - die Proliferation hemmt (Indolfi et al., 2003).

Studien haben gezeigt, dass die Inaktivierung von RAS und die Induktion des cAMP-Signalweges zu einer 50%igen Reduktion der neointimalen Veränderungen innerhalb von zwei Wochen nach Ballondilatation in den Karotiden von Ratten führen (Indolfi et al., 1995, Indolfi et al., 2003, Indolfi et al., 1997).

Die Aktivierung von der G0- in die G1- Phase wird von zwei zyklinabhängigen Kinasen gesteuert: Der D-CDK (d- cycline dependent kinase) und der E-CDK-2 (e- cycline dependent kinase) (Indolfi et al., 2003). Das komplexe Zusammenspiel der intrazellulären Signalwege führt dazu, dass die VSMC zu Myofibroblasten umgewandelt werden und sich an die Stelle der Verletzung innerhalb des Gefäßes begeben.

Darüber hinaus haben histologische Analysen ergeben, dass aktinpositive Zellen den Thrombus besiedeln und sich in Richtung der Tunica media ausbreiten. Die Myofibroblasten bauen den Thrombus dann um und ersetzen ihn durch Extrazellulärmatrix: die neointimale Verdickung (Schwartz and Henry, 2002).

Durch diese Kaskade entsteht eine neointimale Hyperplasie, deren Ausmaß weiterhin maßgeblich durch den Grad der Inflammation bestimmt wird (Grewe et al., 2000).

Der Umbau des Gefäßes („negative remodeling“) ist definiert als Unfähigkeit des Gefäßes sich zu erweitern bzw. zusammenzuziehen (Mintz et al., 1996) und kann in den Monaten 1-6 nach Angioplastie beobachtet werden. Er führt zu einem 60-65%igen, sonographisch ermittelten Verlust des luminalen Durchmessers (Mintz et al., 1996).

Wilcox et al. benutzen Antikörper gegen Aktin, Myosin und Desmin um die Proliferation der glatten Muskelzellen in der Adventitia und Media nachzuweisen. In der Adventitia fanden sich PDGF und PDGF-Rezeptoren, die Mediatoren für das Anlocken von Myofibroblasten an der Verletzungsstelle darstellen.

Die Verletzung des Gefäßes führt zur Freisetzung von Entzündungszellen, die ihrerseits die Umwandlung von adventitialen Fibroblasten zu Myofibroblasten stimulieren.

Die Myofibroblasten wiederum deprimieren Aktin und sezernieren Extrazellulärmatrix; dies führt zur Vasokonstriktion und zur Bildung einer fibrotischen Narbe und damit zur Restenose. (Wilcox et al., 1996).

1.4.2. Therapiemöglichkeiten der Restenose nach PTCA

Die PTCA ist ein in der interventionellen Kardiologie häufig angewandtes Verfahren mit vielen Vorteilen, es hat sich jedoch im Laufe der Jahre herausgestellt, dass die Rate der Restenosen nach Intervention unbefriedigend hoch war, sodass die Notwendigkeit der Schaffung von Alternativen bestand.

Die Entwicklung und der Einsatz von BMS (bare metal stents) senkte die Restenoserate von Herzkranzgefäßen gegenüber einer Ballondilatation ohne Stentimplantation auf ca. 20% und die Notwendigkeit von Revaskulisation auf 10-15% (Fischman et al., 1994, Serruys et al., 1994, Cutlip et al., 2002). Die Einführung von BMS behob die Probleme, die durch die vaskulären Rückstellkräfte („elastic recoil“) verursacht wurden, indem die Stentstreben ein mechanisches Gerüst bilden, das die Gefäßwand davon abhält in das Lumen zu kollabieren (Kuntz et al., 1993).

Eine Stentimplantation fördert zwar die Neointimabildung gegenüber einer Ballondilatation ohne Stentimplantation (Gordon et al., 1993) - Hoffmann et al bestätigten die Theorie, dass die Neointimabildung für die in-Stent Restenose von größerer Bedeutung ist als der negative Umbau („negative remodeling“) (Hoffmann et al., 1996)-, dennoch ist der erreichte Lumendurchmessergewinn durch Stentimplantation initial so viel größer, dass selbst die gesteigerte Neointimaproliferation nicht ausreicht, um den Gefäßdurchmesser in der Folge deutlicher zu verkleinern, als es bei der Ballondilatation ohne Stentimplantation der Fall gewesen wäre (Kuntz et al., 1993).

Nach Evaluation der Studienlage setzten sich in der Therapie arteriosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße BMS gegenüber der PTCA ohne Stentimplantation schnell als überlegenes Verfahren durch (Fischman et al., 1994, Serruys et al., 1994).

1.5. Stents

1.5.1 Etymologie

Seinen Namen hat der Stent wahrscheinlich von dem englischen Zahnarzt Charles R. Stent (1807-1885), der ein thermoplastisches Material für die Mund- und Gesichtschirurgie entwickelte, um Abformungen von Zähnen und Kiefern zu machen. Diese Stentmasse wurde später benutzt um Hauttransplantate zu fixieren und um frischen Anastomosen Halt zu geben. 100 Jahre nach dem Tod des Erfinders hat das Wort „Stent“ weltweit Einzug in den Sprachgebrauch der interventionellen Radiologie und Kardiologie gefunden.

Englische Wörterbücher führen das Wort „Stent“ auf das Verb „to stent“, was unter anderem „ausdehnen“ bedeutet, zurück. Der wirkliche Ursprung des Wortes Stent ist heute nicht mehr eindeutig zu bestimmen (Hedin, 1997).

Die ersten Stents wurden in den 1980er (Sigwart et al., 1987) entwickelt und ersetzen schnell die bis dahin gebräuchliche einfache Ballondilatation, nachdem ihre Überlegenheit angiographisch und klinisch deutlich wurde (de Feyter et al., 1994, Gruntzig et al., 1979). Ein Stent ist ein medizinisches Implantat, das in ein bestimmtes Organ eingebracht wird, um seine Wand abzustützen und offenzuhalten. Es handelt sich um ein Gittergerüst aus Metall oder Kunststoff in Röhrenform.

1.5.2. In-Stent Restenose und Stentthrombose

Verwandt werden Stents zum Einen in Blutgefäßen, speziell den Herzkranzgefäßen, um nach einer PTCA einen erneuten Verschluss zu verhindern. Eine solche Behandlung wird als Stentangioplastie bezeichnet. Zum Anderen dienen Stents in der Onkologie dazu, durch bösartige Tumoren verursachte Verengungen der Trachea, der Gallenwege oder des Oesophagus offenzuhalten.

Durch die Verwendung von Stents, als additives Verfahren der reinen PTCA bei arteriosklerotischen Veränderungen, entstanden in der Folge neben den offensichtlichen Vorteilen auch einige Komplikationen. Restenose und Stentthrombose stellten die beiden häufigsten Komplikationen nach Stentimplantation mit potentiell lebensbedrohlichem Verlauf

dar. Die Minimierung ihrer Inzidenz ist Hauptziel in der Forschung und Entwicklung neuer Stents.

Cutlip et al. versuchten herauszufinden, welcher Parameter am sichersten ein erhöhtes Risiko angiographisch nachweisbarer Restenose vorherzusagen vermag. Drei verschiedene Definitionen der klinischen Restenose wurden hierbei verwandt: 1. TLR (target lesion revascularisation) innerhalb von 30 Tagen, 2. TVR (target vessel revascularisation) innerhalb von 30 Tagen, und TVF (target vessel failure, = Tod, MI der betroffenen Gefäße). Bei knapp 30% der Patienten korrelierte die Wahrscheinlichkeit einer Restenose mit der gemessenen TLR (Cutlip et al., 2002).

Die in-Stent Restenoserate bei der Behandlung von einfachen koronaren Läsionen mit BMS liegt bei 15-20%. Bei komplexen Läsionen trat bei 30-60% der behandelten Patienten eine in-Stent Restenose auf (Fattori and Piva, 2003). Klinisch relevante Restenosen manifestieren sich normalerweise in den ersten 6-12 Monaten nach Stentimplantation. Nach Ablauf dieser Zeit liegen die Ursachen von Ischämien in der behandelten Region eher im Fortschreiten der Grunderkrankung oder einer Neuerkrankung (Cutlip et al., 2004).

Restenosen treten lokal und diffus (Mehran et al., 1999) vor allem in komplexen Läsionen, sehr kleinen Gefäßen, langen Läsionen und an Bifurkationen auf.

Risikofaktoren, die für eine in-Stent Restenose nach BMS Implantation prädestinieren, sind: komplexe Läsionen, restenotische Zielläsionen, große Länge der Restenose, sehr kleine Gefäße, Ostiumläsionen, große Plaquemasse vor und nach Intervention, ein Längszug des Gefäßes, eine Veränderung des Gefäßwinkels und ein Lumendurchmesser von < 3 mm nach Intervention. Weiterhin waren besonders lange BMS ein Risikofaktor (Singh et al., 2004, Serruys et al., 1999, Prati et al., 1999, Mercado et al., 2001, Lemos et al., 2004a, Kobayashi et al., 1999, Kastrati et al., 1997, Hoffmann et al., 1998, Gyongyosi et al., 2000, Goldberg et al., 2001, Cutlip et al., 2002, Kastrati et al., 1999).

Als Risikofaktoren gelten Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonus, Übergewicht, Mehrgefäßerkrankungen, die Verwendung mehrerer Stents und ein kurzer Zeitabstand zur primären PTCA (Singh et al., 2004, Savage et al., 1996, Mercado et al., 2001, Kastrati et al., 1997, Goldberg et al., 2001, Cutlip et al., 2002). Der letzte Punkt mag seinen Grund in der

schon aktivierten proliferativen Aktivität des Gefäßes haben. Auch chronische Nierenerkrankungen (Gruberg et al., 2002, Best et al., 2002) und das akute Koronarsyndrom prädestinieren für Komplikationen nach Stentimplantation (Walters et al., 2002, Chen et al., 2006, Bossi et al., 2000), dies gilt sowohl für BMS als auch für DES (drug eluting stents) (Mishkel et al., 2007, Fineschi et al., 2007).

Kontaktallergien gegen rostfreien Stahl spielen möglicherweise ebenso eine Rolle (Koster et al., 2000) wie die Dicke der Stentstreben (Yoshitomi et al., 2001, Pache et al., 2003, Kastrati et al., 2001). Je dünner die Stentstreben waren, desto weniger Restenose konnte festgestellt werden.

Mechanische Probleme tragen in 4.5 % der Patienten dazu bei eine Restenose nach BMS Implantation zu triggern und weitere 20% erlitten eine mangelnde Stentexpansion als Co-Faktor, der ebenfalls zu Bildung einer Restenose beitrug (Castagna et al., 2001).

IVUS (intravascular ultrasound) wird verwendet, um die Anatomie vor und nach Intervention zu betrachten. In einer Studie mit 291 Patienten war der beste IVUS-Prädiktor einer in-Stent Restenose nach 5,5 Monaten der finale Lumendurchmesser (Hoffmann et al., 1998). Analysen aus fünf Studien (MUSIC, WEST-II, ESSEX, ERASER und TRAPIST), die IVUS während BMS Implantation verwandten, ergaben, dass die wichtigsten Prädiktoren in-Stent Fläche, Stentlänge und in-Stent Durchmesser waren (de Feyter et al., 1999).

Eine Metaanalyse der Studien BENESTENT I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II und MUSIC fanden, dass die Inzidenz von in-Stent Restenosen nach BMS-Implantation am ehesten durch die Parameter postinterventionelle Stenose und Gefäßgröße vorausgesagt werden konnte (Cutlip et al., 2002, Serruys et al., 1999).

LLL (late lumen loss) ist definiert als Verengung des Lumens durch neointimale Hyperplasie. Gemessen wird der Lumendurchmesser direkt nach Intervention und 6-8 Monate postinterventionell, die Differenz beider stellt den LLL. Dieser ist ein weiterer entscheidender Risikofaktor klinischer Restenosen in BMS und DES (Mauri et al., 2005a, Mauri et al., 2005b, Mauri et al., 2005c).

Es konnte in den o.g. großen randomisierten Studien nicht gezeigt werden, dass eine suffiziente Langzeitreduktion von Restenosen durch unbeschichtete Stents in ausreichendem

Maße erreicht werden konnte (Fitzgerald et al., 2000, Bittl et al., 2004, Martinez-Elbal et al., 2002).

Auch pharmakologisch hat es unter anderem Bemühungen mit Antikoagulation, Kalziumkanal-Blockern, Angiotensin-converting-enzyme-Inhibitoren, Statinen und Antioxidantien gegeben, die im Tierversuch vielversprechend waren, sich aber nach klinischer Evaluation nicht durchsetzen konnten (Walter et al., 2000, Tanabe et al., 2001, Takagi et al., 2000, Park et al., 2000, Kozuma et al., 2001, Holmes et al., 2002).

Das große Problem der systemischen Pharmakotherapie ist die Unfähigkeit eine ausreichende Dosis des Pharmakons an der Verletzungsstelle zu konzentrieren, ohne systemische Nebenwirkungen zu verursachen.

Die Brachytherapie hat ihre Wirksamkeit in randomisierten Studien unter Beweis stellen können. Es gab eine messbare und signifikante Reduktion der Neointimabildung und der in-Stent Restenosen (Sabate et al., 2004, Raizner et al., 2000, Coen et al., 2003). Dennoch hat sich die Umsetzung dieses Konzept als nicht praktikabel erwiesen. Die Schwierigkeit der Festlegung der Bestrahlungsdosis, die Nebenwirkungen, die durch ungenaue Lokalisation der Bestrahlung im Gewebe entstehen und zu intraläsionalen Restenosen führen, und die gestiegene Anzahl von subakuten Thrombosen limitierten die praktische Durchführung dieses Verfahrens (Amols et al., 1996, Sabate et al., 2000). Weiterhin machte die Effektivität der aufkommenden DES in der Behandlung von in-Stent Restenosen die Indikationsrechtfertigung der Brachytherapie schwierig.

Um das persistierende Problem der BMS-Restenosen zu adressieren, wurden DES mit den bestehenden Verfahren verglichen: Wenn eine Revaskularisierung notwendig war, wurde in der Vergangenheit soweit möglich die PTCA der Bypass-Chirurgie vorgezogen. Ältere Studien haben die Effektivität von PTCA in der Behandlung von BMS-Restenosen gezeigt (Baim et al., 1993, Bossi et al., 2000), dennoch zeigten neuere Studien die Überlegenheit der DES in der Behandlung von in-Stent Restenosen, um den alten BMS weiter aufzudehnen (Alfonso et al., 2003, Degertekin et al., 2003, Kastrati et al., 2005b, Lemos et al., 2004a,

Neumann et al., 2005, Sousa et al., 2003a, Tanabe et al., 2003). Keinen Vorteil hingegen brachte die erneute BMS-Implantation.

DES (Sirolimus (SES) und Paclitaxel eluting Stents (PES)) haben in verschiedenen Studien gezeigt, dass sie in der Lage sind die Restenoseraten signifikant zu senken (Hoffmann et al., 1998). Studien die SES mit der Angioplastie verglichen, zeigten die Überlegenheit der SES (Alfonso et al., 2008, Alfonso et al., 2003). Auch in komplexen in-Stent Läsionen überzeugten die SES (Migliorini et al., 2005).

2005 fassten das ACC/AHA/SCAI guideline update für PCI und die 2005 European Society of Cardiology (ESC) Task Force für PCI zusammen, dass DES-Implantation als Behandlung von in-Stent Restenosen, egal ob der Originalstent ein BMS oder DES war, als Goldstandard gelten sollte (Silber et al., 2005, Smith et al., 2001). Dieses wurde in einem update aus 2007 nicht verändert (King et al., 2008).

Dennoch gibt es nur wenig Literatur zur Behandlung von DES in-Stent Restenosen mit einem weiteren DES (Alfonso et al., 2008, Garg et al., 2008). Die bestehende Literatur lässt vermuten, dass dies Prozedere zwar sicher, aber mit einer höheren TVR (target vessel revascularisation) von 29% der Patienten nach einem Jahr einhergeht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Restenosen, trotz der schon erfolgten Verbesserungen gegenüber der PTCA ohne Stentimplantation, noch immer ein wichtiges und weiterhin zu adressierendes Thema sind. Ziel ist es die in-Stent Restenoseraten weiter zu senken und durch verbesserte Eigenschaften der Materialien und eine adäquate lokale und systemische medikamentöse Therapie den vaskulären Heilungsprozess zu unterstützen, um Patienten eine sichere Therapiemöglichkeit der KHK anzubieten.

IVUS sollte weiterhin als Kontrollinstanz auch nach DES-Implantation genutzt werden. Bei BMS in-Stent Restenose gilt also weiterhin die Reimplantation mit DES als Goldstandard, da diese Methode erwiesenermaßen besser ist als PTCA, BMS-Implantation und intrakoronare Bestrahlung (Dibra et al., 2007).

Ein weiteres zu adressierendes Problem stellen die Stentthrombosen (ST) dar. Stentthrombosen sind ebenfalls eine der Hauptkomplikationen nach Stentimplantation. Sie stellt eine seltene, aber unvorhersehbare Komplikation mit signifikanter Mortalität dar

(Serruys and Daemen, 2007). Die klinischen Konsequenzen hängen stark vom Ausmaß und der Vitalität des betroffenen Gewebes, sowie von der Möglichkeit der Bildung von Kollateralen bzw. der Geschwindigkeit der Revaskularisation ab. Die Prognose nach ST ist schlecht; 10-30% der Patienten mit gesicherter ST sterben.

ST entstehen, entweder akut (innerhalb von 24 Stunden), subakut (innerhalb von 30 Tagen), spät (innerhalb eines Jahres) oder sehr spät (später als ein Jahr nach Implantation). In den meisten Studien wurde diese Definition verwandt, allerdings hat es in der Vergangenheit Unklarheiten über die Definition von Stentthrombosen gegeben (Spaulding et al., 2007):

Eine akute Thrombose ist definiert als angiographischer Gefäßverschluss, ein (Q-Wellen-) MI im stentimplantierten Gebiet und/oder ein ungeklärter Tod mit kardialer Ursache innerhalb von 30 Tagen.

Diese Definition unterschätzt die Inzidenz von Stentthrombosen, denn ungeklärte MI und Mortalität zu einem späteren Zeitpunkt wurden in der Evaluation nicht berücksichtigt, obwohl sie möglicherweise auf eine Stentthrombose zurückzuführen sind.

Late Stent Thrombosis (LST) ist definiert als frischer MI mit Verschluss des stentimplantierten Gefäßes in der Angiographie nach Ablauf von 30 Tagen. Eine exaktere Definition wurde vom ARC (Academic Research Consortium) festgelegt (Cutlip et al., 2007). Dort werden Indikatoren für definitive, wahrscheinliche und mögliche Indizien für eine Stentthrombose festgelegt.

Ein weiteres Problem der Evaluation besteht darin, dass in den meisten klinischen Studien Patienten, die durch eine TLR vorbehandelt wurden, nicht eingeschlossen wurden. Da Patienten mit BMS häufiger eine TLR brauchen (d.h. eine höhere Morbidität und höheres ST-Risiko aufwiesen) als DES-Patienten, besteht im Ergebnis eine Bias zu Lasten der DES.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose sind:

1. Das Prozedere der Stentimplantation
2. Patient und dessen individuelle Heilungstendenz
3. Der Charakter der Läsion
4. Stentbeschaffenheit (Material, Beschichtung, Größe etc.)

5. Antithrombotische Therapie (Medikamente, Compliance, Dauer etc.)

All diese Risikofaktoren tragen zu einem der folgenden Mechanismen bei, die eine Stentthrombose begünstigen oder verursachen:

1. Versagen der antithrombotischen Therapie durch zu frühes Absetzen entweder durch den Arzt oder durch mangelnde Compliance des Patienten oder durch Resistenz gegen die Medikation sind die wichtigsten Risikofaktoren (van Werkum et al., 2009, Iakovou et al., 2005).
2. Exposition von subendothelialen Strukturen, die eine Blutgerinnung begünstigen (z.B. tissue factor) und die Exposition des freien Stentmetalls.
3. Dauerhaft verlangsamter Blutfluss (van Werkum et al., 2009), sowie die beiden weiteren Faktoren der Virchow Trias, erhöhte Viskosität und Veränderungen des Endothels.

Punkt 2. und 3. können durch den Prozess der Stentexpansion (Verletzung des Endothels) und den Stent selbst (Hypersensitivitätsreaktion, Stentdesign und inkomplette Endothelisation) bedingt sein.

Weitere Faktoren: inkomplette Stentexpansion, Stentlänge, kleines Gefäß, Obstruktionen, eine zu geringe Antikoagulation, vorhergegangene Brachytherapie, ein schwacher linker Ventrikel, Notfall- Stentimplantation, Kokainabusus, Malignität (van Werkum et al., 2009), Diabetes mellitus, Nierenversagen, Mehrgefäßerkrankung (Serruys et al., 2009a), Dissektion (van Werkum et al., 2009) und das akute Koronarsyndrom.

Die DES-Thrombose tritt, wie auch die BMS Stentthrombose, am häufigsten in den ersten 30 Tagen auf. Die Inzidenz von Stentthrombosen nach DES Implantation liegt 2005 bei 0.58% (Moreno et al., 2005) und 2006 bei 0.7% mit einer follow-up Periode von einem Jahr (Roiron et al., 2006). Langzeit follow-up von 5 Jahren wurde mit den Patienten des SIRIUS trials (Weisz et al., 2009) durchgeführt mit dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Stentthrombosen zwischen den Gruppen BMS und SES bestand (1.8% vs. 1.2%).

Die wesentlichen Studien die BMS und DES im Bezug auf ST miteinander verglichen, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (Garg and Serruys, 2010a) (*Tab.1*):

| Table 6 Rates of Overall, Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis From Recent Meta-Analyses Comparing DES to BMS | | | | | | |
|---|-------------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| First Author (Ref. #) | No. of Patients | Longest Follow-Up, yrs | Overall ST, DES vs. BMS | Early ST, DES vs. BMS | Late ST, DES vs. BMS | Very Late ST, DES vs. BMS |
| SES vs. BMS | | | | | | |
| Spaulding et al. (23)* | 1,748 (878 SES, 870 BMS) | 4 | 3.6% vs. 3.3% | 0.5% vs. 0.5% | 0.3% vs. 1.3%† | 2.8% vs. 1.7% |
| Stettler et al. (22)* | 8,646 (4,643 SES, 4,003 BMS) | 4 | HR: 1.00 | HR: 1.02 | HR: 1.14 | HR: 1.43 |
| Stone et al. (24)‡ | 1,748 (878 SES, 870 BMS) | 4 | 1.2% vs. 0.6% | 0.5% vs. 0.1% | 0.1% vs. 0.5% | 0.6% vs. 0.0%† |
| Kastrati et al. (26)‡ | 4,958 (2,486 SES, 2,472 BMS) | 5 | HR: 1.09 | — | — | 0.6% vs. 0.05%† |
| PES vs. BMS | | | | | | |
| Stettler et al. (22)* | 8,330 (4,327 PES, 4,003 BMS) | 4 | HR: 1.38 | HR: 0.95 | HR: 1.61 | HR: 3.57 |
| Stone et al. (24)‡ | 3,513 (1,755 PES, 1,758 BMS) | 4 | 1.3% vs. 0.9% | 0.5% vs. 0.6% | 0.2% vs. 0.1% | 0.7% vs. 0.2%† |
| Mauri et al. (25)* | 2,797 (1,400 PES, 1,397 BMS) | 4 | 3.2% vs. 3.5% | 0.5% vs. 0.5% | 0.9% vs. 0.9% | 1.8% vs. 2.1% |
| Other | | | | | | |
| Stettler et al. (22)* | 8,970 (4,643 SES, 4,327 PES) | 4 | HR: 0.71§ | HR: 1.05§ | HR: 0.68§ | HR: 0.39§ |
| Roukoz et al. (145)‡ | 10,727 (5,534 DES, 5,193 BMS) | 5 | 1.4% vs. 1.3% | 0.8% vs. 0.9% | 0.3% vs. 0.4% | 0.7% vs. 0.1%† |

Difference nonsignificant unless indicated. Stent thrombosis defined by *Academic Research Council definitions or †p < 0.05. ‡study protocols. §SES vs. PES. Abbreviations as in Tables 2 and 3.

Vergleich in-Stent Thromboserisiko SES vs. DES (Tab. 1)

Die oben genannten Studien (Kastrati et al., 2007, Mauri et al., 2007, Spaulding et al., 2007, Stettler et al., 2007, Stone et al., 2007b, Roukoz et al., 2009) zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von ST zwischen BMS und SES bestanden. Besonders die frühen Stentthrombosen (< 30 Tage) und die späten (1 Monat – 1 Jahr) traten bei beiden Gruppen gleich häufig auf. Die sehr späten Thrombosen (> 1 Jahr) allerdings traten häufiger bei SES auf (*Tab.1*).

Die beiden größten Studien, eine in den Niederlanden angefertigte Studie, auf den Ergebnissen der Dutch stent registry basierend, und eine Evaluation des SIRIUS trials kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Stentthrombosen in BMS und DES im 5-Jahres follow-up in ähnlichem Maße vorkommen (van Werkum et al., 2009, Weisz et al., 2009). Frühe Stentthrombosen traten in vergleichbarem Maße auf, während Stentthrombosen zwischen 30 Tagen und einem Jahr (späte Stentthrombose) bei den BMS etwas häufiger auftraten.

Eine BMS Stentthrombose tritt für gewöhnlich in den ersten 24-48 Stunden nach Implantation und weniger häufig innerhalb des ersten Monats auf (Sutton et al., 1994, Serruys et al., 1994, Schühlen et al., 2001, Moussa et al., 1997, Leon and Wong, 1994, Leon et al., 1998,

Fischman et al., 1994, Cutlip et al., 2001, Cheneau et al., 2003). 80% der Stentthrombosen traten in den ersten 2 Tagen auf (Cutlip et al., 2001).

Nach 30 Tagen waren thrombotische Ereignisse nach BMS Implantation ungewöhnlich (van Werkum et al., 2009, Ellis et al., 2007, Ferrari et al., 2005, Scheller et al., 2001). Dieses Ergebnis wird gestützt durch angiographische Auswertungen, die zeigten, dass eine komplette Endothelialisierung nach 3-6 Monaten stattfand (Awata et al., 2007, Kotani et al., 2006).

Die Inzidenz der Stentthrombose verteilte sich wie folgt: akut (8%), subakut (41%), spät (30%) und sehr spät (21%). Diese Ergebnisse zeigen, dass die antikoagulative Therapie mit ASS und Clopidogrel nach BMS Implantation unerlässlich ist (Cheneau et al., 2003, Ferrari et al., 2005, Moussa et al., 1997, Schomig et al., 1996).

Die Inzidenz von Stentthrombosen einen Monat nach Implantation liegt zwischen 0.5% (Leon et al., 1998, Moreno et al., 2005) und 2,5% bei Hochrisiko-Patienten (Schuhlen et al., 2001).

Klinischen Ergebnisse zeigten etwas höhere Stentthromboseraten für DES von 3,3% nach 4 Jahren (Wenaweser et al., 2008). Auch weitere Studien zeigten die erhöhte Inzidenz von ST bei DES in den Langzeit-follow-ups (Daemen et al., 2007, Pinto Slottow et al., 2008).

Eine Studie basierend auf Daten aus Deutschland und Italien zeigte, dass 1,9% der Patienten die entweder einen SES oder PES implantiert bekamen im 18 Monate follow-up eine Stentthrombose erlitten (Airolidi et al., 2007).

Eine weiterte Studie von de la Torre-Hernandez et al. mit über 23.000 Patienten, die entweder SES oder PES-Behandlung erhielten, fand bei 1.3% eine Stentthrombose. Hier waren on- und auch off-label Indikationen eingeschlossen, das follow-up betrug 22 Monate (de la Torre-Hernandez et al., 2008).

Patienten, die eine DES-Implantation bei off-label Indikation erhielten, haben generell eine höhere Stentthromboserate, sowohl zu frühen, als auch zu späteren Messzeitpunkten (Beohar et al., 2007, Ge et al., 2005, Iakovou et al., 2005, Kuchulakanti et al., 2006, Ong et al., 2005a, Rodriguez et al., 2006, Williams and Abbott, 2005, Win et al., 2007, Brodie et al., 2008, Lasala et al., 2009).

Patienten mit instabiler Angina pectoris (Aoki et al., 2009, Cook and Windecker, 2009) sind ebenso prädestiniert für eine Stentthrombose, wie Patienten mit DM (Diabetes mellitus) (Daemen et al., 2007, Iakovou et al., 2005, Kuchulakanti et al., 2006, Urban et al., 2006),

chronischen Nierenerkrankungen (Iakovou et al., 2005, Kuchulakanti et al., 2006), akutem Koronarsyndrom (Daemen et al., 2007), Kokainabusus (Lemos, 2007, McKee et al., 2007), und in seltenen Fällen entwickeln Patienten eine Hypersensitivitätsreaktion auf den Stent (Nebeker et al., 2006).

Patienten mit MI haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko eine Stentthrombose zu erleiden (Nakazawa et al., 2008). Bei MI-Patienten war LST signifikant häufiger, die Neointimadiecke deutlich geringer und unbedeckte Stentstreben, Fibrinauflagerungen und Inflammation kamen ebenfalls häufiger vor. Stentthrombosen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit BMS, die eine TLR in der Patientengeschichte hatten.

Sehr späte Stentthrombosen sind weniger gut definiert, aber scheinen mit verspäteter neointimaler Heilung (endothelialer Bedeckung der Stentstreben) und intravaskulärer Inflammation vergesellschaftet zu sein (Finn et al., 2007a, Joner et al., 2006) und erfordern daher eine gesonderte Betrachtung.

Die inkomplette neointimale Bedeckung der Stentstreben von DES gegenüber BMS scheint ebenfalls zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von späten Stentthrombosen zu führen (Joner et al., 2008). Dies wurde in einer Studie mit 37 Patienten (15 SES und 22 BMS) in einem Zeitraum von 3-6 Monaten herausgefunden (Kotani et al., 2006). Auch eine weitere Studie fand, dass bei SES-Patienten eine unvollständige Bedeckung der Stentstreben mit Neointima stattfand und dass rote Thromben nur in der SES-Gruppe gefunden wurden (Awata et al., 2007).

Eine Studie die IVUS zur Evaluation nutzte, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. 36 Patienten, denen 57 SES implantiert wurden, wurden mit Ticlopidin als Antikoagulanzen behandelt. Im Ergebnis waren 89% der Stentstreben mit Neointima bedeckt. Weiterhin wurden in 3 Stents Thromben gefunden (Matsumoto et al., 2007). Diese Ergebnisse stützen die Ergebnisse vorhergegangener post-mortem Studien und Analysen der Artherektomieproben (Finn et al., 2007a, Joner et al., 2006, van Beusekom et al., 2007). Eine postmortem Studie verglich 28 Stentsegmente mit Thromben mit 34 Segmenten ohne Thromben in 46 Patienten, die mehr als 30 Tage nach Intervention verstarben (Joner et al., 2006). Das Ergebnis lieferte die Erkenntnis, dass der wichtigste Prädiktor für eine Stentthrombose die inkomplette „neointimal coverage“ ist.

Es gibt Evidenz, dass die Unterbrechung der antikoagulativen Therapie nach 6 Monaten den Hauptrisikofaktor zur Entwicklung einer Stentthrombose darstellt. Ein zu frühes Absetzen der gerinnungshemmenden Medikamente führt zu einem drastisch erhöhten Risiko eine Stentthrombose davonzutragen (Airolidi et al., 2007, Spertus et al., 2006, Kuchulakanti et al., 2006, Iakovou et al., 2005, van Werkum et al., 2009). Um einer subakuten Stentthrombose vorzubeugen ist in der begleitenden Therapie nach Stentimplantation immer Aspirin und Clopidogrel zu verordnen, es sei denn es bestehen Kontraindikationen oder ein erhöhtes Blutungsrisiko (Airolidi et al., 2007, Spertus et al., 2006, Kuchulakanti et al., 2006, Iakovou et al., 2005, Smith et al., 2006, Farb and Boam, 2007). Die Empfehlungen raten zu einer antikoagulativen Therapie für mindestens 12 Monate. Das U.S. FDA advisory panel beschloss diese Richtlinie allerdings ohne die Grundlage prospektiver, randomisierter Studien, die evaluieren, ob eine verlängerte Thrombozytenaggregationshemmung zu weniger ST führt.

Die Notwendigkeit der antikoagulativen Therapie um eine LST zu vermeiden scheint bei DES wegen der verspäteten neointimalen Einheilung der Stentstreben verlängert zu sein. Es gibt auch Studien die indirekt Evidenz für den Benefit einer prolongierten (> 12 Monate) medikamentösen Therapie liefern (Eisenstein et al., 2007, Pfisterer et al., 2006, van Werkum et al., 2009, Brar et al., 2008). Andere Studien liefern gegensätzliche Ergebnisse, die konkludieren, dass eine Unterbrechung der Therapie nach 6 Monaten zu keinem erhöhten Stentthromboserisiko führt (Schulz et al., 2009, Kimura et al., 2008).

Auch weitere Studien liefern keine eindeutigen Ergebnisse. Keinen Vorteil im Sinne einer Reduktion von ST bei 2.851 Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmung > 12 Monate erhielten, zeigten Park et al. (Park et al., 2008). Im Gegensatz dazu zeigten sich positive Ergebnisse in der TYCOON Registry. Signifikant weniger ST traten in der Gruppe mit verlängerter Therapie auf (Tanzilli et al., 2009).

In der Langzeitbetrachtung zeigt sich ein geringes Risiko für Stentthrombose in BMS und DES, wenn Patienten eine regelmäßige antikoagulative Therapie erhalten (Bavry et al., 2005, King et al., 2008, Lagerqvist et al., 2007). Das Risiko für BMS und DES scheint aufgrund der Ergebnisse vieler Studien vergleichbar zu sein (Ellis et al., 2007, Kastrati et al., 2005a, Roiron et al., 2006). Der Vergleich zwischen SES und BMS lieferte ebenso keine klaren Erkenntnisse

zur Überlegenheit eines Stents, wie der Vergleich zwischen PES und BMS keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Stentthrombose ergab (Mauri et al., 2007).

Ein kleiner, aber signifikanter Unterschied zu Ungunsten der DES bestand in den beiden Studien von Kastrati et al. und Stone et al. (Kastrati et al., 2007, Stone et al., 2007b). Es besteht weiterhin Bedarf der Evaluation, ob eine Langzeittherapie mit Clopidogrel die erhöhte Stentthrombosegefahr nach DES-Therapie senken kann.

Eine neuere Studie aus 2009 widerlegte die These, dass ausgeprägte Intimaproliferation zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von in-Stent-Thrombosen führt. Das Vorhandensein von Thrombosen nach Anwendung von DES der ersten Generation stand in keinem Zusammenhang mit vermehrter Neointimabildung (Murakami et al., 2009).

Der Vergleich zwischen SES und PES lieferte ebenfalls keine eindeutigen Beweise für die Überlegenheit eines Stents. SES haben ein geringeres Risiko für definitive Stentthrombose (Kaltoft et al., 2009), PES haben eine erhöhte Inzidenz für späte Stentthrombosen gezeigt (Schomig et al., 2007, Stettler et al., 2007). Keine Differenz für definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose zwischen SES und PES im 18 Monate follow-up ergab die klinische SORT-OUT II- Studie (Galloe et al., 2008), auch im Langzeit follow-up (1- 4 Jahre) fand sich kein Unterschied (Mauri et al., 2007).

Zum jetzigen Zeitpunkt können SES und PES als gleichwertig für das Risiko der Langzeitthrombosen betreffend angesehen werden. Ob neue Generationen von DES das Risiko der Stentthrombose weiter werden senken können, bleibt abzuwarten, da Studien mit großen Patientenzahlen noch nicht publiziert wurden.

Zusammenfassend gilt: Stentthrombosen nach BMS treten meist akut oder subakut auf (< 1 Monat). Thrombotische Verschlüsse nach BMS sind selten, wenn eine antikoagulative Therapie gewährleistet ist. Die Zahl der Stentthrombosen im ersten Jahr war für BMS höher, während die Zahl der Stentthrombosen nach Ablauf eines Jahres für DES etwas höher war. Kumulative Studien haben ergeben, dass DES und BMS vergleichbare Ergebnisse abliefern. Nach 2 Jahren beträgt die Stentthromboserate ca. 2% in beiden Gruppen.

SES und PES scheinen, trotz der leichten Tendenz zu Gunsten der SES, ebenfalls gleich effektiv zu wirken. Es hat Kritiker gegeben, die ungemessene Confounder als Ursache für die

gemessene Differenz angegeben haben. Der wichtigste Risikofaktor ist jedoch das Unterlassen kontinuierlicher, antikoagulativer Therapie, über deren definitive Länge weiterhin Unklarheit besteht.

1.5.3. Stentdesign und Coatings

Einigkeit besteht in Fachkreisen auch darüber, dass die Strukturdivergenzen in der Herstellung von Stents deren Kurz- und Langzeiterfolge deutlich beeinflussen (Farb et al., 1999, Lansky et al., 2000, Rogers and Edelman, 1995, Sigwart et al., 1987).

Besonders die Thrombozytenaggregation und die Thrombogenese scheinen maßgeblich vom Design des Stents abzuhängen (Gurbel et al., 2002).

Moderne Koronarstents können in zwei Gruppen unterschieden werden. Die einen haben ein steifes Stentdesign, d.h. sie verbiegen sich in einer Gefäßschleife nicht. Die anderen sind aus elastischerem Material hergestellt und damit in der Lage eine „Kurve“ zu beschreiben, wenn die Gefäßbeschaffenheit es erfordert.

Bei der Anwendung der elastischen Variante kommt es im gewundenen Teilen des Gefäßes zu einer ungleichmäßigen Verteilung des Medikaments, da die Stentstreben in der „Aussenkrümmung“ deutlich weiter voneinander entfernt sind als in der „Innenkrümmung“ (Hara et al., 2006). Die modernen Koronarstents haben meist ein steifes Stentdesign, da dieses Design eine gleichmäßige Dosierung des Medikaments in allen Bereichen des Stents gewährleistet. Dennoch gibt es spezielle Indikationen in denen die Verwendung eines flexiblen Stent gerechtfertigt ist.

Welcher Stent bei welchem Patienten verwandt wird, hängt von verschiedenen Faktoren wie Länge, Durchmesser, Flexibilität, Radialkraft, Röntgendichte und Lieferbarkeit ab, außerdem sind natürlich die anatomischen Verhältnisse und die Erfahrungen des Kardiologen von entscheidender Bedeutung.

Nitinol ist eine Legierung aus Nickel und Titan und der bekannteste Vertreter der Formgedächtnislegierungen. Nitinol wurde 1958 im Naval Ordnance Laboratory (USA) entwickelt. Der Name Nitinol ist ein Akronym für "Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory". Nickel und Titan sind gängige Materialien sowohl für Koronar- also auch für periphere Stents. Bei der Verwendung von stainless steel- und Nitinolstents werden Längen

zwischen 8 und 38 mm und Durchmesser zwischen 2,25 und 4 mm verwandt. Nitinol hat eine gute Biokompatibilität, ist pseudoelastisch, bis ca. 8% verformbar und korrosionsbeständig.

Dennoch tritt nach Implantation von Stainless Steel gelegentlich Biotoxizität auf, da der rostfreie Stahl mit Nickel und Molybdän legiert ist und im Verdacht steht eine entzündliche Reaktion auszulösen, die dann wiederum zu Stentthrombose und Restenose führen könnte (Koster et al., 2000, Tarnok et al., 1999).

Auch wenn Nitinol durch Monozytenaktivierung potentiell lokal inflammatorisch ist (Wataha et al., 1999), scheint es dennoch weniger thrombogen zu sein als rostfreier Stahl („stainless steal“). Dies ist aber noch Gegenstand weiterer Forschung (Palmaz et al., 2002, Sheth et al., 1996, Thierry et al., 2002).

Weitere Metalle, die als Stentgerüst verwandt werden, sind Legierungen aus Eisen (60-65%), Nickel (12-14%) und Chrom (17-18%) (316 L stainless steel alloy) mit exzellenten antikorrosiven Eigenschaften und guter Radialkraft (Gotman, 1997). Diese Legierung wurde in der ersten Generation von Stents verwandt, da sie zusätzlich zu den oben genannten Eigenschaften auch röntgendicht war und somit eine gute Lagekontrolle der implantierten Stents möglich war.

Eine Weiterentwicklung dieser Legierung ist die Kobalt-Chrom-Legierung (CoCr), die eine noch bessere Radialkraft und verbesserte Röntgendichte bei dünneren Stentstreben aufweist (Kastrati et al., 2001, Kereiakes et al., 2003, Pache et al., 2003). CoCr ist das Stentgerüst für die zweite Generation des Xience V[®] (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois), des Endeavor[®] (Medtronic, Minneapolis, MN) Stents und des von uns in dieser Studie verwandten Rapamycin-Stents (Eucatech AG, Rheinfelden, Germany).

Vor kurzem wurden ein Platin-Chrom-Stent speziell für erhöhte Flexibilität, Radialkraft und Röntgendichte entwickelt. Die TAXUS PERSEUS Workhouse Studie hat die Sicherheit und Effizienz der nächsten Generation von Platin-basierten Paclitaxel beschichteten Koronarstentsystemen (TAXUS[®] Element[™], Boston Scientific, Natick, MA) für die Anwendung in de-novo Läsionen getestet (Pendyala et al., 2009, Kereiakes et al., 2010). Die Ergebnisse sind vielversprechend, bedürfen aber noch weiterer Evaluation.

Die Stentbeschichtung ist ein sehr wichtiger Faktor für das Stentdesign, da sie sowohl das angiographische als auch das klinische Outcome beeinflusst. Mehrere Faktoren sind bei der Auswahl in Betracht zu ziehen: mechanische Eigenschaften, Biokompatibilität, Effizienz, Kosten und Eignung für die Massenproduktion.

Es gibt aktive und passive Beschichtungen: Passive Beschichtungen erfüllen vor allem den Zweck eine Barriere zwischen dem Blutfluss oder Gewebe und dem Metall des Stents zu schaffen, während aktive Beschichtungen direkt die intimale Proliferation beeinflussen.

Aktive Beschichtungen beinhalten typischerweise therapeutische Komponenten, die entweder an die Oberfläche des Stents gebunden sind oder in ein dreidimensionales Netz aus Polymeren eingebunden werden, um von dort kontrolliert freigegeben zu werden und eine Restenose oder Thrombose zu verhindern.

Die meisten Medikamente benötigen ein „Bindungspolymer“, da es bis dato nicht möglich war, sie an eine metallene Oberfläche zu binden und gleichzeitig eine kontrollierte Abgabe determinierter Mengen des Wirkstoffes zu gewährleisten. Die Menge an Polymerschichten kann variiert werden, um die gewünschte Pharmakokinetik zu erzielen (Pendyala et al., 2009). Neuere Stents kommen sogar vollkommen ohne Polymer aus. Dieses Thema wird im Kapitel „Ausblick: Entwicklung und Technik“ ausführlich besprochen.

Die optimale Beschichtung müsste immunsuppressiv, antiproliferativ, antiinflammatorisch, antithrombotisch und, wenn möglich, eine Unterstützung für den Heilungsprozess sein (Sousa et al., 2003c).

Die beiden Studien von Ribichini et al. und Wohrle et al. zeigten allerdings die Unterlegenheit der anti-thrombotischen und antiinflammatorischen Beschichtungen (z.B. Steroide und Heparin) gegenüber unbeschichteten Stents bzw. zeigten keine Reduktion von TVR, MI und Tod (Ribichini et al., 2007, Wohrle et al., 2001).

DES beschichtet mit Wirkstoffen wie Sirolimus, Paclitaxel und anderen antiproliferativen Agentien zeigten eine Verminderung der Komplikationen nach PTCA, vor allem die Neointimabildung ist durch den Gebrauch von DES signifikant zurückgegangen (Hara et al., 2006). Besonders die antiproliferativen Beschichtungen Rapamycin und Paclitaxel haben sich

wegen ihrer guten Wirksamkeit gegenüber den BMS und anderen Beschichtungen durchgesetzt (Moses et al., 2003)

Idealer Weise sollte der Wirkstoff die Neointimaproliferation durch Unterdrückung einer oder mehrerer der folgenden Reaktionen verhindern: Plättchenaktivierung, Entzündung, Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen, Bildung von Extrazellulärmatrix, Angiogenese und vaskulären Umbau. Er sollte weiterhin die Regeneration des Gefäßes nach Verletzung durch Stentimplantation fördern (Sousa et al., 2003c) und die Reendothelialisierung erlauben oder sogar fördern. Ein weites therapeutisches Fenster ist ebenso wichtig, wie die lokale und systemische Verträglichkeit in der erforderlichen Dosis.

Klinische Studien haben ergeben, dass die systemische Gabe von antithrombotischen Agentien und Glukokortikoiden in der Therapie der in-Stent Restenose versagt haben. Die Gründe liegen vor allem in der zu niedrigen Dosis am Läsionsort und an den unerwünschten systemischen Nebenwirkungen (Winslow et al., 2005).

Zu den beschichteten Stents gehören auch die sogenannten passiv beschichteten Stents wie z.B. PTFE (Polytetrafluorethylen, Teflon), Heparin, Carbon, Phosphorylchlorin und Gold. Diese haben bis jetzt keine vorteilhafte, in einigen Studien sogar schädliche Wirkung gezeigt (Babapulle and Eisenberg, 2002b, Babapulle and Eisenberg, 2002a, Gunn and Cumberland, 1999, Kastrati et al., 2000).

Die Dicke der Stentstreben ist ein weiterer Punkt, der eng mit der Restenoserate und der erhöhten Notwendigkeit von Läsionrevaskularisierung in Zusammenhang steht (Kastrati et al., 2001, Pache et al., 2003, Yoshitomi et al., 2001). Die Dicke der Stentstreben zu vergrößern hat mehrere Vorteile, aber auch gravierende Nachteile: Einerseits eine erhöhte Strahlenundurchlässigkeit, eine größere Radialkraft und besseren Halt innerhalb der Arterie, andererseits jedoch bedeuten dickere Stentstreben auch eine größere Verletzung der Intima im Gefäß inklusive der darauffolgenden Kaskade aus Immunreaktion, Hyperplasie und ggf. Restenose oder Thrombose.

Bei den Versuchen der ISAR-STEREO Studie ergab sich, dass je dünner die Stentstreben sind, desto signifikant weniger Restenose erzeugen sie im betroffenen Gefäß (Hara et al., 2006, Kastrati et al., 2001).

Der optimale Stent müsste also folgende Eigenschaften haben: gute Flexibilität, hohe Strahlendichte, eine kleine Metalloberfläche, große Stabilität zum Offenhalten des Gefäßes und eine niedrige Thrombogenität.

Eine Reihe von sich selbst entfaltenden Nitinol-Stents, also Stents, die keine Ballonexpansion benötigen, werden gerade vor allem für periphere vaskuläre und nicht vaskuläre Indikationen auf den Markt gebracht. Nitinol ist superelastisch und gleichzeitig aber formstabil, es kehrt nach Stresseinwirkung von außen in seine Ausgangsform zurück. Die sich selbst entfaltenden Stents werden mit einem größeren Durchmesser hergestellt als der Durchmesser des Zielgefäßes und einer Phasetransformationstemperatur von 30 °C. Sie können also bei Raumtemperatur eingesetzt werden und passen sich dann den Gegebenheiten des Gefäßes an (Stoeckel et al., 2004).

Ein weiterer wichtiger Punkt sind die verschiedenen Polymer coatings von denen es ebenfalls aktive und passive auf dem Markt gibt; diese werden in den folgenden Kapiteln näher betrachtet.

1.5.4. medikamentenbeschichtete Stents

Durch die Kommerzialisierung von Stents konnte die Anzahl von Restenosen auf 15-30% vermindert werden. Dies beruht auf der Tatsache, dass sie als mechanisches Gerüst wirken und sowohl die mechanischen Rückstellkräfte als auch den molekularen Umbau verhindern (Serruys et al., 1994, Sigwart et al., 1987). Dennoch kam es weiterhin zu in-Stent-Restenosen. Durch die Weiterentwicklung der kommerziellen, unbeschichteten Stents drangen mit verschiedenen Wirkstoffen beschichtete Stents auf den Markt und versprachen die Restenoserate nach Stentimplantation signifikant zu senken.

Moderne DES bestehen aus drei Komponenten: einem Metallstent, einem Polymer und einem pharmakologisch wirksamen Wirkstoff, der mit dem Polymer gemischt wird und so an das Metallgitter gebunden wird.

Die beschichteten Stents wirken durch eine lokale Therapie am Ort der Läsion ohne eine systemische Toxizität aufzuweisen.

Die ersten Versuche einen Stent mit einem Medikament zu beschichten erfolgten durch das Besprühen mit dem Wirkstoff oder das Eintauchen in den Wirkstoff (Heldman et al., 2001).

Leider sind diese Methoden nicht in der Lage eine definierte Menge des Medikaments über einen bestimmten Zeitraum abzugeben, sondern geben einen Bolus zum Zeitpunkt X ab.

In einem weiteren Versuch ummantelte man Stents erfolgreich mit biologisch abbaubaren Polymeren, in denen das Medikament gebunden war. Diese Methode hat den Vorteil, dass die Freisetzung des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum kontinuierlich stattfindet.

Es ist auch möglich eine weitere Polymerschicht, ohne medikamentösen Inhalt, auf die medikamentös gebundene Schicht aufzubringen, um die Pharmakokinetik dahingehend zu beeinflussen, dass der Wirkungseintritt proportional zur Dicke der Schicht verzögert wird (van der Giessen et al., 1996).

Die Kompatibilität des beschichteten Polymers mit der Wand des Gefäßes ist für dessen Erfolg von entscheidender Bedeutung und bestimmt das Ausmaß der Inflammation. Die meisten Polymere haben erhebliche Entzündungen in den experimentellen Studien ergeben. Die Hauptprobleme sind die chronische Entzündung, die vor allem nach Beendigung der Freisetzung des Wirkstoffs eintritt, die direkte lokale Toxizität für das Gewebe, die Polymerinkompatibilität mit den zirkulierenden humoralen Faktoren und die Polymerzerlegung und -abtragung.

Das ideale Polymer bietet eine anti-restenotische Therapie über einen bestimmten Zeitraum, bleibt biologisch inaktiv, toleriert mechanische Scherkräfte und ist nicht thrombogen (van der Giessen et al., 1996).

Besonders durchgesetzt zur Beschichtung von Stents haben sich zwei Wirkstoffe: Rapamycin und Paclitaxel (Berliner et al., 1995).

Die Studien SIRIUS, TAXUS IV und Taxus V haben ergeben, dass im Vergleich zu BMS, DES:

1. keinen Effekt auf die Mortalität haben (odds ratio (OR) 1.02, 95% CI: 0.64-1.64).
2. eine signifikante Reduktion der angiographisch sichtbaren Restenose erzielen (10,5% vs. 31,7 %, OR 0,25, 95% CI: 0,22 – 0,29).
3. eine signifikante Reduktion der TLR (6,2 vs. 16,6 %, OR 0,36, 95% CI: 0,31 – 0,41) erzielen.

4. und eine signifikante Reduktion in MACE (10.1 vs. 19.9%), die auf eine Reduktion der TLR zurückzuführen ist, erzielten (Roiron et al., 2006).

Die Vorteile der Reduktion von Restenosen müssen individuell gegen die Nachteile und Risiken der Gefahr einer Stentthrombose abgewogen werden, die häufig zu Myokardinfarkten führt, insbesondere dann, wenn die antithrombotische Therapie unzureichend oder diskontinuierlich durchgeführt wurde.

In Übereinstimmung mit früheren Berichten (Colombo et al., 2003) waren die in-Stent Restenosen in den Studien SIRIUS und TAXUS in den DES-Gruppen mit 87% und 63% hauptsächlich fokal. 7-13% der in-Stent Läsionen waren Gefäßverschlüsse und der Rest diffuse in-Stent Stenosen. Im klinischen Alltag sind ähnliche Ergebnisse zu verzeichnen (Orlic et al., 2004). Wenn Restenosen nach Gebrauch von DES auftreten, ist dies häufig Konsequenz des Ballontraumas innerhalb des Gefäßes an Stellen, die nicht durch den Stent offengehalten werden, inadäquate Stentexpansion oder das Versagen des Medikaments, das die neointimale Hyperplasie verhindern sollte (Carrozza, 2004, Fujii et al., 2004, Lemos et al., 2003a, Takebayashi et al., 2005).

In der SIRIUS-Studie trat eine Restenose häufiger im target lesion vessel segment (Stentlänge plus 5mm proximal und distal des Stents) auf als im SES selber (8.9 % vs. 3.2%) (Moses et al., 2003). Die korrelierenden Ergebnisse aus E-SIRIUS waren 5.9 % und 3.9%.

Ein weiterer Grund für das Auftreten von Restenosen nach DES Implantation ist die diskontinuierliche Stentendothelialisierung. Lemos et al. fanden hierzu heraus, dass 19 Restenosen nach 121-facher SES Implantation bei komplexen Koronarläsionen vor allem nach lokaler Gefäßverletzung oder Stentdiskontinuität stattfanden. Der häufigste Grund der Restenose nach DES-Implantation ist weniger der Wirkstoff selbst, als die diskontinuierliche Endothelialisierung der Stentstreben mit den entsprechenden pathophysiologischen Konsequenzen (Hwang et al., 2003, Lemos et al., 2003a).

Mori et al. fanden 2009 ergänzend heraus, dass es häufiger zu Restenosen kam, wenn auf der Stentroute in den Koronararterien eine erhöhte Inzidenz von Kalzifizierung bestand. Gründe für diese Tatsache können die Zerstörung von Polymer, inadäquate Wirkstoffabgabe und der Aufbau der verkalkten Arterienwand sein (Mori et al., 2009).

1.5.4.1 Mechanismen der kontrollierten Abgabe eines Medikaments (DES)

Das Ziel der lokalen Wirkstoffabgabe eines Stents an das unmittelbar umliegende Gewebe mit einer bestimmten, für das Medikament speziellen Kinetik ist es, das fortbestehende Problem der Restenose zu adressieren (Schwartz et al., 2002, Liistro et al., 2002, Hofma et al., 2001).

Das konkrete Ziel der lokalisierten Pharmakotherapie auf molekularer Ebene ist das Wachstum und die Proliferation von glatten Muskelzellen zu kontrollieren und eine entzündliche Reaktion zu verhindern, da beide Prozesse zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Neointimabildung und in-Stent Restenose beitragen (Smith and Rothman, 2003).

Medikamentenbeschichtete Stents haben sich wegen ihrer guten Eigenschaften immer weiter durchgesetzt und sind jetzt als effektivste Methode zur Prävention von Restenose nach Stentimplantation akzeptiert.

Sie gewährleisten ein Maximum an lokaler Therapie, speziell am Ort der Läsion durch ihren direkten Kontakt zur Arterienwand (Serruys and Gershlick, 2005). Systemische Nebenwirkungen sind wegen der geringen systemischen Verteilung von zu vernachlässigendem Risiko (McLean and Eiger, 2002).

Es gibt verschiedene Faktoren, die bei der Entwicklung von Freisetzungstechnologien zu berücksichtigen sind. Speziell für das individuelle Pharmakon müssen die physikochemischen Eigenschaften, die Freisetzungsdauer und das Freisetzungsprofil genau definiert werden (Acharya and Park, 2006).

Der Trägerstoff für das zu transportierende Pharmakon darf keine pathologischen Reaktionen hervorrufen, er muss sterilisierbar sein, den Veränderungen der Stentkonfiguration während und nach der Applikation standhalten und außerdem resistent gegen Abrieb sein (Ong and Serruys, 2005, Winslow et al., 2005, Regar et al., 2001).

Neuere Entwicklungen in der Polymerbeschichtung sind biokompatible und anorganische Materialien. Beispielhaft ist die Beschichtung mit dem in der Natur vorkommenden Phospholipidpolymer - Phosphorylchlorid - das die Reendothelialisierung des Stents nicht beeinflusst und eine gute Kompatibilität aufweist, es eignet sich aufgrund dieser Eigenschaften für den klinischen Gebrauch (van der Hoeven et al., 2005, Sousa et al., 2003c, Ong and Serruys, 2005).

Es gibt zwei Möglichkeiten die Freisetzung des Pharmakons zu kontrollieren, entweder über einen physikalischen oder über einen chemischen Prozess.

Die Ausnutzung physikalischer Prozesse besteht darin, verschiedene physiologische Mechanismen zu nutzen:

1. die Fähigkeit des Pharmakons durch ein Polymer zu diffundieren,
2. die Auflösung oder Degradation des Polymers,
3. den osmotischen Druck und die Verwendung von Ionenaustauschern bei ionisierten Medikamenten, die dann die Freisetzungskinetik bestimmen.

Die Kinetik kann durch einfache Mechanismen, wie zum Beispiel die Änderung der Polymermembrandicke, das Polymer selber und die Oberfläche verändert werden.

Der größte Vorteil der physikalisch-kontrollierten Mechanismen ist, dass die Freisetzungskinetik direkt von den Wirkstoffen des Freisetzungssystems kontrolliert wird und nicht wie bei den chemischen Ansätzen ein Pro-Drug nötig ist.

Der zweite Ansatz die Wirkstofffreisetzung zu kontrollieren basiert auf physiologisch-chemischen Prozessen. Ein Beispiel hierfür ist das chemische oder enzymatische Aufbrechen von kovalenten Bindungen, mit denen ein Wirkstoff an einen Transporter (z.B. Polymerketten) gebunden ist.

Um einen solchen Freisetzungsmechanismus nutzbar zu machen, ist es notwendig das pharmakologische Molekül zu verändern. Das entstandene neue Molekül wird als „Pro-Drug“ bezeichnet (Acharya and Park, 2006). Es wirkt als wenig aktiver oder inaktiver pharmakologischer Wirkstoff, der erst durch Metabolisierung im Organismus in einen aktiven Metaboliten überführt wird.

Da die Ausnutzung der physikalischen Mechanismen sehr effektiv und auch in der Umsetzung deutlich einfacher ist, hat diese Methode sich weitgehend durchgesetzt.

1.5.4.2 Beschichtungen

Die ersten beiden medikamentenbeschichteten Stents, die in Europa, USA und Canada auf den Markt kamen waren 2003 der Sirolimus Stent (Cypher[®], Cordis) und 2003/04 der Paclitaxel Stent (Taxus[®], Boston Scientific) (Ong and Serruys, 2005, Baim, 2004).

Beides sind immunsuppressive und antiproliferative Agentien, die sich aber in ihrer Wirkweise deutlich voneinander unterscheiden. Beide werden verwandt, um die Rate der Restenosen und TLR, verglichen mit BMS, weiter zu senken. Der Vergleich beider Substanzen Sirolimus und Paclitaxel, sowie deren klinische Bedeutung, werden später ausführlich besprochen.

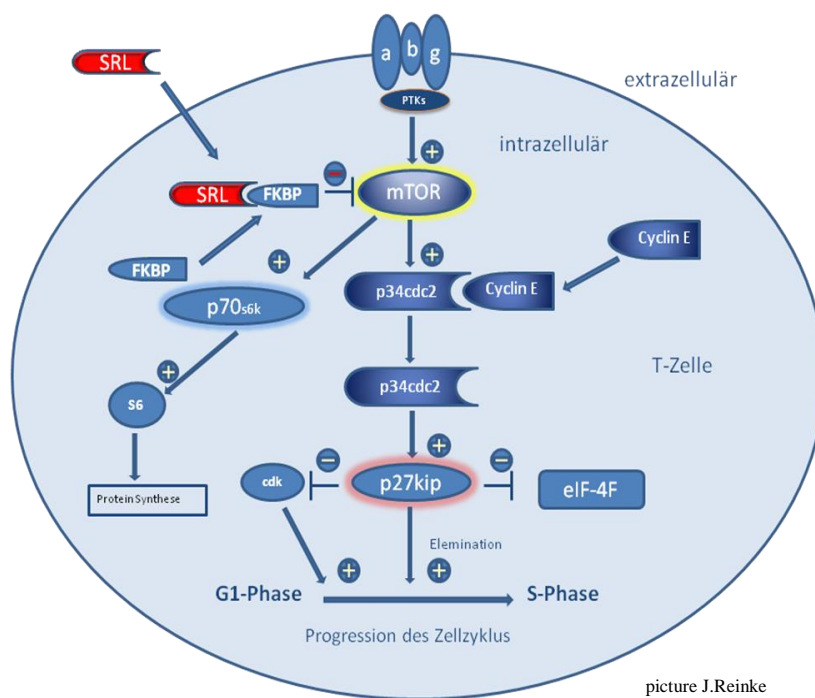
1.5.4.2.1 Rapamycin

Sirolimus (SRL, Rapamycin) ist ein natürliches makrozyklisches Lakton, das von einem Pilz namens *Streptomyces hygroscopicus* produziert wird. Es wirkt nicht nur immunsuppressiv, sondern auch antimitogen und wird häufig nach Nierentransplantation eingesetzt, um eine Abstoßung des Organs zu verhindern (Saunders et al., 2001).

SRL inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen durch die Interaktion mit seinem FK binding-protein-12 (FKBP-12), das wiederum eine Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin), einer 282 kDa großen Phosphoinositid-3-Kinase, vollzieht (Poon et al., 1996).

Somit bleibt die nachfolgende Aktivierung und anschließende Proteinsynthese der S6 Kinase (p70SK6) aus und die Aktivierung des ribosomalen Proteins S6 unterbleibt.

Die Hemmung von mTOR verhindert die Aktivierung der p34cdc2 Kinase und somit die Komplexbildung mit Cyclin E. Dies hat zur Folge, dass das Voranschreiten der T-Zellen von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus verhindert wird und die Proliferation von glatten Muskelzellen unterbleibt (Poon et al., 1996, Marx and Marks, 2001). Sowohl die T-Zell- als auch die B-Zellproliferation werden durch SRL gehemmt (McKeage et al., 2003) (*Abb. 4*).



picture J.Reinke

Signaltransduktion Sirolimus (Abb.4)

Wenn Sirolimus an einen Stent gebunden ist, bleibt die Wirkung lokal und ohne systemische Nebenwirkungen. Die Konzentration im peripheren Blut befindet sich im nicht messbaren Bereich (Suzuki et al., 2001).

Die ersten Anwendungen in klinischen Studien mit DES wurden 1999 in Brasilien durchgeführt und zeigten die Sicherheit der SES (Sousa et al., 2001a, Sousa et al., 2001b, Sousa et al., 2003b); kurz darauf ergaben sich auch in Europa ähnlich vielversprechende Ergebnisse (Degertekin et al., 2002, Rensing et al., 2001).

Diese Ergebnisse führten dazu, dass Cordis (Warren, New Jersey) den ersten Sirolimus freisetzenden Cypher[®] Stent produzierte. Dieser wurde in der RAVEL-Studie (Randomized Study with the sirolimus-coated Bx Velocity Ballon expandable Stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) mit 238 Patienten evaluiert. Diese Studie verwandte den Bx-Velocity Stent, ein Modell aus rostfreiem Stahl, beschichtet mit einem Gemisch aus 33% Sirolimus und 67% eines nicht erodierbaren Polymers. Die Polymermatrix beinhaltete 140 µg Sirolimus/cm². Der substanzfreie Mantel fungierte als Diffusionsbarriere um die Freisetzung zu kontrollieren, sodass 80% des Medikaments in den ersten 30 Tagen nach Implantation freigesetzt wurden und nach 90 Tagen kein Wirkstoff mehr nachgewiesen werden konnte (Degertekin et al., 2002, Fajadet et al., 2005, Morice et al., 2002, Moses et al., 2003, Rensing et al., 2001, Schampaert et al., 2004, Schofer et al., 2003, Sousa et al., 2001a, Sousa et al., 2001b, Sousa et al., 2003b). Es wurde in der mit Sirolimus beschichteten Gruppe

von Stents nach 6 Monaten eine signifikant geringere Rate ($p < 0,001$) LLL nachgewiesen. Keiner der Patientin dieser Gruppe zeigte eine Restenose, im Gegensatz dazu wurde bei 26,6% der Patienten aus der BMS-Kontrollgruppe eine Restenose in diesem Zeitraum festgestellt (Morice et al., 2002).

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere deutlich größere Studie bestätigt: Die SIRIUS Studie verglich ebenfalls SES mit BMS in 1058 Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris sowie Patienten mit de novo Einzelläsion (Moses et al., 2003). Das Ergebnis ergab eine Überlegenheit des SES gegenüber BMS bezogen auf MACE und TLR. Diese Ergebnisse waren auch in Subgruppen wie Patienten mit längeren Läsionen, kleinen Gefäßdurchmessern und Diabetikern konstant. Allerdings konnte keine verringerte Mortalität oder Inzidenz von MIs bewiesen werden. Auch im follow-up nach zwei Jahren blieb die verringerte Rate von TLR konstant (Weisz et al., 2009, Moses et al., 2003, Weisz et al., 2006)

Ähnliche Ergebnisse ergaben E-SIRIUS mit 352 Patienten aus Europa (Schofer et al., 2003) und C-SIRIUS mit 100 Patienten aus Kanada (Schampaert et al., 2004).

Die guten Ergebnisse der Sirolimus beschichteten Stents in den oben genannten Studien, führten 2004 zur Anerkennung von Rapamycin beschichteten Stents bei der FDA (US Food And Drug Administration).

Es folgten Evaluationen von SES im Bezug auf verschiedene Bezugsgrößen:

1. verschiedene Patiententypen (z.B. mit Diabetes)
2. verschiedene klinische Settings (z.B. im akuten MI)
3. verschiedene Läsionen (z.B. totaler Verschluss, Vena saphena Bypass, kleine Koronararterien und komplexe Läsionen)

Eine Zusammenfassung der wichtigsten SES und BMS vergleichenden klinischen Studien findet sich in der folgenden Tabelle (Garg and Serruys, 2010a)(Tab.2):

| Trial or First Author (Ref. #) | No. of Patients | Clinical Setting | Follow-Up, Months | In-Stent Late Loss (SES vs.), mm | Binary In-Stent Restenosis (SES vs.), % | MACE (SES vs.), % | Death (SES vs.), % | MI (SES vs.), % | TLR (SES vs.), % | Definite/ Probable ST (SES vs.), % |
|--------------------------------|---------------------------------|---|-------------------|----------------------------------|---|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|------------------------------------|
| RAVEL (42,46) | SES (n = 120) vs. BMS (n = 118) | Elective simple lesions | 6*/12† | -0.01 vs. 0.80† | 0.0 vs. 26.6† | 5.8 vs. 28.8† | 1.7 vs. 1.7 | 3.3 vs. 4.2 | 0.0 vs. 23.7§ | 0.0 vs. 1.7 |
| C-SIRIUS (47) | SES (n = 50) vs. BMS (n = 50) | Canadian approval trial | 60 | NA | NA | 25.8 vs. 35.2§ | 12.1 vs. 7.1 | 8.9 vs. 6.9 | 10.3 vs. 26.0† | 1.7 vs. 2.5 |
| E-SIRIUS (48) | SES (n = 175) vs. BMS (n = 177) | Elective long lesions, small vessels, overlapped stents | 8*/9† | 0.12 vs. 1.02† | 0.0 vs. 45.5† | 4.0 vs. 18.0 | 0.0 vs. 0.0 | 2.0 vs. 4.0 | 4.0 vs. 18.0 | 2.0 vs. 2.0 |
| SIRIUS (43,45) | SES (n = 163) vs. BMS (n = 159) | U.S. pivotal approval trial | 8*/12† | 0.17 vs. 1.00† | 3.2 vs. 35.4† | 8.3 vs. 23.2† | 1.3 vs. 0.8 | 3.0 vs. 4.2 | 4.9 vs. 20.2† | 0.4 vs. 1.1 |
| DIABETES (49,54) | SES (n = 80) vs. BMS (n = 80) | Diabetes | 60 | NA | NA | 20.3 vs. 33.5† | 8.4 vs. 8.4 | 6.2 vs. 6.5 | 9.4 vs. 24.2† | 1.2 vs. 1.8 |
| DESSERT (52) | SES (n = 75) vs. BMS (n = 75) | Diabetes | 9*/24† | 0.09 vs. 0.67† | 3.9 vs. 31.7† | 12.8 vs. 41.3†† | 2.6 vs. 3.8¶ | 3.8 vs. 8.8 | 7.7 vs. 35.0† | 3.8 vs. 2.5# |
| SCORPIUS (53) | SES (n = 98) vs. BMS (n = 102) | Diabetes | 48 | NA | NA | NA | 4.1 vs. 6.5¶ | 4.1 vs. 10.4 | 8.1 vs. 37.7† | 3.8 vs. 3.8# |
| Diaz de la Llera et al. (54) | SES (n = 60) vs. BMS (n = 60) | STEMI | 8*/12† | 0.14 vs. 0.96† | 3.6 vs. 38.8† | 22.1 vs. 44.0§ | 4.4 vs. 2.9 | 16.2 vs. 20.0 | 5.9 vs. 30.0† | 1.4 vs. 1.5 |
| MISSIONI (55,56) | SES (n = 158) vs. BMS (n = 152) | STEMI | 8*/12† | 0.22 vs. 0.99† | 8.8 vs. 42.1† | NA | 5.3 vs. 4.1 | 4.3 vs. 5.2 | 5.3 vs. 21.1† | 2.1 vs. 2.1 |
| PASEO (57,58) | SES (n = 90) vs. BMS (n = 90) | STEMI | 12 | NA | NA | 6.7 vs. 11.1 | 5.0 vs. 3.6 | 6.7 vs. 5.4 | 0.0 vs. 5.7** | 3.4 vs. 1.8# |
| SESAMI (59,60) | SES (n = 160) vs. BMS (n = 160) | STEMI | 9*/12† | 0.19 vs. 0.95† | 2.3 vs. 22.6† | NA | 1.3 vs. 2.6 | 5.7 vs. 9.2 | 3.2 vs. 11.2§ | 1.3 vs. 2.0 |
| STRATEGY (61,62) | SES (n = 87) vs. BMS (n = 88) | STEMI | 36 | NA | NA | NA | 4.4 vs. 6.6 | 7.6 vs. 11.2 | 6.3 vs. 12.5 | 3.1 vs. 2.0 |
| TYPHOON (63,64) | SES (n = 355) vs. BMS (n = 357) | STEMI | 12 | NA | NA | 11.1 vs. 24.4§ | 3.3 vs. 6.7 | 4.4 vs. 6.7 | 3.3 vs. 14.4§ | 0.0 vs. 1.1†† |
| Pache et al. (65) | SES (n = 250) vs. BMS (n = 250) | Elective all-comers | 48 | NA | NA | 36.7 vs. 21.1§ | 7.8 vs. 12.2 | 8.9 vs. 13.3 | 5.6 vs. 21.1§ | 1.1 vs. 2.2†† |
| PRISON II (66,68) | SES (n = 100) vs. BMS (n = 100) | Chronic total occlusion | 12 | 0.18 vs. 0.85§ | 9.3 vs. 21.3§ | 6.8 vs. 16.8§ | 1.8 vs. 4.3 | 1.8 vs. 1.8 | 4.3 vs. 11.2§ | 1.2 vs. 0.6†† |
| GISSOC I-GISE (69) | SES (n = 78) vs. BMS (n = 74) | Chronic total occlusion | 36 | NA | NA | 12.7 vs. 21.0§ | 3.2 vs. 5.0 | 2.5 vs. 2.5 | 7.0 vs. 13.5§ | 1.9 vs. 1.3†† |
| SESS-SMART (70,71) | SES (n = 129) vs. BMS (n = 128) | Small vessels | 8 | 0.22 vs. 0.60† | 7.5 vs. 28§ | 18.4 vs. 31.8§ | 8.0 vs. 9.1 | 6.9 vs. 9.1 | 5.7 vs. 20.5§ | 0.0 vs. 2.3# |
| SCANDSTENT (72,73) | SES (n = 163) vs. BMS (n = 159) | Complex disease | 60 | NA | NA | 29.9 vs. 43.2 | 18.0 vs. 16.0 | 22.0 vs. 25.0 | 10.3 vs. 26.1§** | 7.0 vs. 8.0†† |
| RRISC (74,75) | SES (n = 38) vs. BMS (n = 37) | Saphenous vein grafts | 8*/24† | 0.14 vs. 0.83† | 3.5 vs. 20.3§ | 5.9 vs. 14.6† | 2.3 vs. 2.2 | 1.1 vs. 1.4 | 5.6 vs. 13.4† | 2.4 vs. 3.6 |
| | | | 48 | NA | NA | NA | 4.0 vs. 6.4 | 4.8 vs. 4.0 | 7.2 vs. 15.2§ | 4.4 vs. 4.8 |
| | | | 6*/12† | 0.14 vs. 0.94† | 8.3 vs. 25.5† | 13.6 vs. 22.4§** | 2.8 vs. 2.0 | 4.6 vs. 2.8 | 7.2 vs. 18.8†** | 0.8 vs. 0.4 |
| | | | 6*/12† | 0.05 vs. 1.09† | 7.0 vs. 36.0† | 5.0 vs. 24.0† | 0.0 vs. 1.0 | 2.0 vs. 3.0 | 5.0 vs. 21.0§ | 2.0 vs. 0.0†† |
| | | | 60 | NA | NA | 12.0 vs. 36.0† | 5.0 vs. 5.0 | 8.0 vs. 7.0 | 12.0 vs. 30.0§ | 8.0 vs. 3.0†† |
| | | | 8*/24† | 0.20 vs. 1.57† | 8.2 vs. 67.7† | 17.6 vs. 50.0† | 2.7 vs. 1.3 | 2.7 vs. 5.1 | 8.1 vs. 44.9† | 1.4 vs. 1.3 |
| | | | 8 | 0.16 vs. 0.90† | 4.9 vs. 49.1† | 9.3 vs. 31.3†§§ | 0.0 vs. 1.6 | 1.6 vs. 7.8§ | 7.0 vs. 21.1§ | 0.8 vs. 3.1# |
| | | | 24 | NA | NA | 12.6 vs. 33.1†§§ | 0.8 vs. 3.9 | 1.6 vs. 10.2§ | 7.9 vs. 29.9† | 0.8 vs. 3.1# |
| | | | 6*/7† | 0.02 vs. 1.01† | 2.0 vs. 30.6† | 4.3 vs. 29.9† | 0.6 vs. 0.6 | 1.2 vs. 3.1 | 2.5 vs. 29.3† | 0.6 vs. 3.8 |
| | | | 36 | NA | NA | 12.3 vs. 37.6† | 5.6 vs. 1.9 | 3.7 vs. 9.6 | 4.9 vs. 33.8† | 1.2 vs. 4.4 |
| | | | 6 | 0.38 vs. 0.79§ | 11.3 vs. 30.6§ | 15.8 vs. 29.7 | 2.6 vs. 0.0 | 2.6 vs. 0.0 | 5.3 vs. 21.6§ | 0.0 vs. 0.0 |
| | | | 32 | NA | NA | 57.9 vs. 40.5 | 28.9 vs. 0.0† | 18.4 vs. 5.4 | 23.7 vs. 29.7 | 5.0 vs. 0.0†† |

Differences are nonsignificant unless indicated. Stent thrombosis defined per Academic Research Consortium definitions, unless indicated. All trial acronyms are listed in the Online Appendix. *Angiographic follow-up. †Clinical follow-up. ‡p < 0.001. §p < 0.05. ||ischemia driven. ¶Cardiac. #Protocol-defined ST. **Target vessel revascularization. ††Definite ST only. ‡‡Definite, probable, and possible. §§Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events.

BMS = bare-metal stent(s); MACE = major adverse cardiovascular events (a composite of death, myocardial infarction, and target lesion revascularization); MI = myocardial infarction; NA = not available; SES = sirolimus-eluting stent(s); ST = stent thrombosis; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; TLR = target lesion revascularization.

Die SCANDSTENT Studie mit 322 Patienten, die symptomatische, komplexe KHK einschloss (Verschlüsse, Bifurkationen, Läsionen der Koronarostien und Winkelbildung) ergab eine erniedrigte TLR, aber keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität, obwohl in der SES Gruppe weniger MI auftraten. Keine Unterschiede bestanden ebenfalls in der Inzidenz von Thrombosen. Die RESEARCH Studie bewies die Wirksamkeit der SES auch in unselektierten Populationen (Lemos et al., 2004c).

Auch in den kleinsten Arterien (2,5 mm) konnte ein Vorteil für die Anwendung von Sirolimus bewiesen werden. Sirolimus wirkte, im Gegensatz zu BMS, unabhängig vom Lumendurchmesser (Regar et al., 2002). Für BMS gibt es Evidenz, dass je kleiner das Gefäß ist, desto größer die Gefahr einer Restenose.

Sirolimus-eluting Stents haben eine signifikante Reduktion der Lumenverengung, Durchmesser verkleinerung und der Neointimabildung bewiesen und damit ihre Effektivität in der Eindämmung der Proliferation von glatten Muskelzellen unter Beweis gestellt (Slavin et al., 2007). Sirolimus verhindert die Proliferation von glatten Muskelzellen und Endothelzellen unabhängig von der Expositionszeit (2 Tage oder 5 Tage). Auch die Reversibilität dieser Inhibition war gewährleistet, denn die glatte Muskelzellproliferation kehrte einige Tage nach Auswaschen des Wirkstoffes wieder zurück (Parry et al., 2005).

Die Reduktion von in-Stent Restenosen auf weniger als 5% und die Reduktion von MACE (major adverse cardiac events) durch das Senken der Notwendigkeit von Revaskularisation, zeigen den Erfolg des neuen Therapieansatzes. Dennoch hat keiner der Versuche eine signifikante Senkung der Mortalität nach Stentimplantation ergeben (Slavin et al., 2007).

In follow-up Studien nach fünf Jahren verblieb die TLR signifikant geringer in der Gruppe der SES (11%) gegenüber BMS (26%) (Morice et al., 2007)

Auch kürzlich veröffentlichte Studien zeigen die Langzeiteffizienz und -sicherheit von SES. In der klinischen Anwendung haben sie sich als zuverlässig herausgestellt und weisen eine geringe Wahrscheinlichkeit von nachteiligen Langzeitschäden auf, besonders wenn eine vorsichtige Stentabsetzungstechnik inklusive Hochdruckinflation und IVUS angewandt wurde (Nakamura et al., 2009).

1.5.4.2.2 Paclitaxel

Paclitaxel (Markenname Taxol®) ist eine in der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vorkommende Substanz aus der Gruppe der Taxane. Es wird nach dem heutigen Stand der Forschung u.a. zur Behandlung von Brust- und Ovarialkrebs eingesetzt (Rowinsky and Donehower, 1995).

Da der Bedarf an Taxol aus den natürlichen Ressourcen der pazifischen Eibe seit einigen Jahren nicht mehr gedeckt werden kann, wird Paclitaxel überwiegend partialsynthetisch aus dem in den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) vorkommenden Baccatin III gewonnen. Dies geschieht nach dem Ojima-Holton-Verfahren, das unter anderem von Iwao Ojima entwickelt wurde.

Es wurde nachgewiesen, dass Paclitaxel außer von der pazifischen Eibe auch durch den endophytisch lebenden Pilz *Taxomyces andreanae* biosynthetisiert wird.

Paclitaxel wirkt, indem es an die β -Tubulin Untereinheit von Mikrotubuli bindet und so deren Abbau behindert. Daraus resultiert die Entstehung von zahlreichen dezentralisierten und unorganisierten Mikrotubuli, die wiederum die Zellteilung auf der Ebene der G₀/G₁- und der G₁/M-Phase stoppen und damit die Proliferation der Zellen verhindern (Rowinsky and Donehower, 1995, Axel et al., 1997). Paclitaxel inhibiert außerdem konzentrationsabhängig die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen, fördert die Apoptose (Signore et al., 2001, Parry et al., 2005), verhindert die Aktivierung von inflammatorischen Zytokinen und die Angiogenese. Weiterhin senkt es die Thrombozytenaggregation.

Selbstverständlich ist auch in diesem Fall die Dosierung des Pharmakons von entscheidender Bedeutung. In hohen Dosen führt die Applikation zu einem entzündungsbedingten Zelluntergang, zu einer Ausdünnung der Media und zu einer Zunahme der in-Stent Restenosen (Farb et al., 2001a).

Da es in dieser Arbeit nicht um die Evaluation von Paclitaxel gehen soll, ist an dieser Stelle auf eine detaillierte Literaturrecherche bezüglich der aktuellen Studienlage verzichtet worden. Lediglich die Vergleichsstudien zwischen SES und PES werden im nächsten Kapitel behandelt.

1.5.4.3 Der Vergleich: SES, PES und BMS

Die Vorteile der Nutzung von DES gegenüber BMS bestehen in der Hemmung von in-Stent-neointimaler Hyperplasie (Costa and Simon, 2005), dies zeigt sich in einer geringeren Rate LLL nach 6-9 Monaten (0.2-0.4 bei DES vs. 0.9-1.0 bei BMS) (Mauri et al., 2005c, Moses et al., 2003, Schofer et al., 2003, Stone et al., 2004). Auch nach zwei Jahren ist die Bildung einer neointimalen Hyperplasie noch gegeben (Aoki et al., 2005b).

Mehrere Studien haben SES gegen PES unter verschiedenen Bedingungen getestet:

1. unselektierte Patientengruppen
2. bestimmte Patientengruppen (z.B. mit Diabetes oder MI)
3. bestimmte Läsionen

Die TAXi Studie war die erste Studie die Sirolimus Stents und Paclitaxel Stents im Hinblick auf ihre Effektivität miteinander verglich. Das Ergebnis der Studie ergab keinen signifikanten Unterschied in MACE (major adverse cardiac events). Doch aufgrund der Studienteilnehmerzahlen (n = 202) konnte keine generelle Aussage zur klinischen Überlegenheit eines Stents gemacht werden (Goy et al., 2005).

2007 ist eine große Metaanalyse durchgeführt worden, die 38 randomisierte Studien mit über 18.000 Patienten einschloss (Stettler et al., 2007). Die drei größten Studien waren SIRIUS, TAXUS IV UND TAXUS V, das follow-up betrug ein bis vier Jahre. Das Ergebnis der Analyse zeigte, dass sowohl SES als auch PES eine signifikante Reduktion der TLR gegenüber BMS erzielen konnten. Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den drei Gruppen bezüglich der Mortalität der Patienten.

Eine zweite große Metaanalyse, ebenso wie Reports aus großen Patientenregistern ergaben ebenfalls eine verringerte TLR für sowohl on- als auch off-label Indikationen (Abbott et al., 2007, Hill et al., 2007, James et al., 2009, Marroquin et al., 2008, Tu et al., 2007).

In einem Report, der nach dieser Metaanalyse publiziert wurde, zeigten sich die klinischen Erfahrungen: Die Langzeiterfolge von 3751 Patienten, die entweder DES oder BMS zwischen 2003 und 2005 implantiert bekamen, wurden evaluiert (Tu et al., 2007). Nach zwei Jahren war die TVR in der Gruppe der DES signifikant niedriger als die der BMS (7.4% vs. 10.7%),

auch die 3-Jahres Mortalität war in der DES-Gruppe signifikant niedriger (5.5% vs. 7.8%). Keine Unterschiede hingegen konnten in der Inzidenz von MI gezeigt werden.

Auch eine dritte Metaanalyse aus dem Jahre 2006 kam zu ähnlichen Ergebnissen: 19 Studien wurden evaluiert mit insgesamt 7.060 Patienten, auch hier waren die drei größten Studien SIRIUS, TAXUS IV und V eingeschlossen. Das Ergebnis ergab auch hier keinen Unterschied in der Mortalität, eine signifikante Reduktion der angiographisch messbaren Restenosen, eine signifikante Senkung der TLR und eine ebenfalls eine signifikante Reduktion der major adverse cardiac events (MACE) (Roiron et al., 2006)

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2007 verglich 16 randomisierte Studien mit insgesamt 8.695 Patienten mit de-novo Läsionen miteinander. Das Ergebnis war, dass SES eine geringere Rate von TLR und Stentthrombosen im Vergleich mit PES in einem Zeitraum von 9 bis 37 Monaten hatten (Schomig et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse ergaben zwei weitere Metaanalysen aus demselben Jahr (Stettler et al., 2007, Hill et al., 2007).

Dennoch sind diese wichtigen, großen Vergleichsstudien kritisch zu betrachten. Die eingeschlossenen Studien sind sehr heterogen sowohl Läsionen und die Patientenauswahl, als auch follow-up Zeitspannen und end-point Definitionen betreffend. Die Konklusion der verringerten TLR der SES Gruppe scheint in den Metaanalysen relativ konstant aufzutauchen, während es beim Auftreten von Stentthrombosen weniger eindeutige Ergebnisse gibt.

Weitere Studien haben ergeben, dass Rapamycin im Gegensatz zu Paclitaxel effektiver im Hinblick auf das Verhindern von Restenosen ist (Kastrati et al., 2005a, Wessely et al., 2007); dies gilt auch für Patienten mit Diabetes mellitus (Lee et al., 2008, Maeng et al., 2009) und für die Reduktion der Notwendigkeit von TLR (Kittleson et al., 2005), allerdings bestand kein Unterschied in der Inzidenz von Tod, MI oder Thrombose (Kastrati et al., 2005a).

Weniger MI und weniger Thrombose bei Verwendung von BMS und SES im Vergleich zu PES waren das Fazit einer neueren, 2-Jahres follow-up Studie. Weiterhin zeigte auch diese Studie eine verringerte TLR-Rate bei beiden DES (Kaltoft et al., 2009).

Bei Patienten mit STEMI (ST-Hebungsinfarkt), die eine primäre Angioplastie erhielten, waren sowohl SES als auch PES effektiv in der Senkung von TLR, ohne ein erhöhtes Risiko von thrombotischen Komplikationen aufzuweisen (Di Lorenzo et al., 2009).

Juwana et al. fanden, dass SES bei der Verwendung in Patienten mit primärem ST-Hebungsinfarkt zu weniger LLL führen als PES, dieses Ergebnis führte allerdings nicht dazu, dass MACE im 1-Jahres follow-up gesenkt werden konnten (Juwana et al., 2009).

In einer Studie von Parry et al. zeigte sich, dass die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel nach 2 Tagen in nicht ausreichendem Maße gegeben war, während nach 5 Tagen eine fast vollständige, aber dafür irreversible Inhibition der glatten Muskelzellen und Endothelzellen zu beobachten war. Sirolimus hingegen inhibierte schon nach 2 Tagen genauso effektiv wie Paclitaxel nach 5 Tagen und dabei war die Wirkung reversibel (Parry et al., 2005).

In der groß angelegten REALITY-Studie mit 1.386 Patienten fanden Morice et al. heraus, dass zwischen Paclitaxel und Sirolimus in der Anwendung bei Patienten mit einer oder zwei de-novo-Läsionen der Koronararterien (Durchmesser 2.25 bis 3.0 mm) kein signifikanter Unterschied der Inzidenz von Restenosen (SES: 9,6% vs. PES: 11,1%, $p=0.31$) oder MACE (SES: 10,7% vs. PES: 11,4%) bestand. Allerdings ergab die QCA (Qualitative Comparative Analysis), dass Sirolimus im Vergleich zu Paclitaxel eher in der Lage war neointimale Hyperplasie zu verhindern. Es bedurfte also weiterer Studien, um den Wirkunterschied eindeutig zu belegen (Morice et al., 2006).

Die SIRTAX-Studie mit 1.1012 Patienten fand zu folgender Konklusion: In der SES-Gruppe gab es signifikant weniger MACE (SES: 6,2%, PES 10,8%, $p=0,009$), außerdem wurde im Gegensatz zur REALITY-Studie eine geringere TLR (4,8% vs. 8,3%, $p=0,03$) festgestellt. Fazit: SES führten zu weniger MACE und konnten so die Inzidenz von klinischer und angiographischer Restenose senken (Windecker et al., 2005).

Die ISAR-DIABETES Studie evaluierte die Wirkung von SES und PES in 250 Diabetikern. Auch hier konnte der SES sich durchsetzen. Ergebnis: signifikant geringere Anzahl an LLL und Restenosen, weiterhin eine nicht signifikant geringere Anzahl an TLR (Dibra et al., 2005a).

Die ISAR-DESIRE Studie bewies die Überlegenheit des SES in der Behandlung von Patienten mit in-stent Restenose. 300 Patienten wurden entweder mit SES, PES oder Ballonangioplastie allein behandelt (Kastrati et al., 2005b).

Die SOURT OUT II Studie verglich 2098 unselektierte Patienten miteinander, die entweder mit SES oder PES behandelt wurden (Galloe et al., 2008). Das Ergebnis zeigte keine Unterschiede in der Inzidenz von adverse events und TLR.

Dennoch zeigte eine große Metaanalyse, die 16 randomisierte Studien mit insgesamt 5.562 Patienten evaluierte, dass SES gegenüber PES das Risiko für Reintervention (HR 0,74, $p < 0,001$) und Restenose (HR 0.66, $p = 0,02$) senken konnten, ohne allerdings die Mortalität oder die Inzidenz von MI signifikant zu beeinflussen (Schomig et al., 2007). Dies ist ebenfalls eine der größten Vergleichsstudien zwischen SES und PES.

Die Ergebnisse zweier Patientenregister (T-SEARCH und STENT) ergaben im Gegensatz zu den randomisierten Studien keinen Unterschied in der TVR zwischen SES und PES (Simonton et al., 2007, Ong et al., 2005b).

Auch in dieser Studie wurden keine Unterschiede zwischen PES und SES gefunden: Nienaber et al. haben 2009 eine Studie aus Deutschland publiziert an der 6.384 Patienten, die entweder einen SES oder einen PES implantiert bekommen hatten, teilnahmen. In dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Mortalität (3,8% vs. 4,1%), TVR (10,4% vs. 10,4%), Stentthrombose (3,6% vs. 3,8%) und MACE (8,1% vs. 8,0%) gefunden.

Verglichen mit der BMS-Gruppe hatten die DES signifikant geringere Inzidenzen von MI, Schlaganfällen und TVR, wohingegen keine Unterschiede bei Stentthrombosen und Mortalität bestanden. Das follow-up dieser Studie betrug 1 Jahr (Nienaber et al., 2009).

Gründe für die Unterschiede in der Wirksamkeit von SES und PES mögen sein:

1. verschiedene Aktivierungsmechanismen (Wessely et al., 2006)
2. verschiedene Freisetzungskinetiken (Sirolimus wird langsam über 6 Wochen freigesetzt, während Paclitaxel innerhalb von 2 Wochen komplett abgegeben wurde) (Moliterno, 2005)

3. bei Patienten, die überlappende Stents erhielten, gab es unterschiedliche inflammatorische Reaktion zwischen SES und PES (Finn et al., 2005).

Die SIRTAX (Sirolimus Eluting vs. Paclitaxel Eluting Stents for Coronary Revascularization) Studie aus 2009 ergab, dass möglicherweise ein größerer LLL nach Verwendung des SES nach 5 Jahren stattfindet, denn zu diesem Zeitpunkt gab es keinen Unterschied mehr zwischen SES und PES (Räber, 2009, Garg and Serruys, 2010a).

Restenosen, Thrombosen, MI und Mortalität und Hypersensitivitätsreaktionen müssen gegenüber BMS in der Langzeitbetrachtung weiter beobachtet und evaluiert werden. Auch Aortenaneurysmata als Langzeitkomplikation sind in der Literatur zu finden (Alfonso et al., 2009, Aoki et al., 2008, Subramaniam and Akhunji, 2009).

Einen Überblick über die wichtigsten Studien, die SES und PES miteinander vergleichen, liefern Garg und Serruys (Garg and Serruys, 2010a) (*Tab. 3*):

Table 5 Summary of Major Randomized Trials (>100 Patients in Each Group) Comparing SES to PES in Different Clinical Settings

| Trial (Ref. #) | No. of Patients | Clinical Setting | Follow-Up, Months | In-Stent Late Loss (SES vs. PES), mm | Binary In-Stent Restenosis (SES vs. PES), % | MACE (SES vs. PES), % | Death (SES vs. PES), % | MI (SES vs. PES), % | TLR (SES vs. PES), % | Definite/Probable ST (SES vs. PES), % |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------|---|------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------|
| DES-DIABETES (102,103) | SES (n = 200) vs. PES (n = 200) | Diabetic patients | 9 | 0.13 vs. 0.53* | 3.4 vs. 18.2* | 2.0 vs. 8.0† | 0.0 vs. 0.5 | 0.5 vs. 0.5 | 2.0 vs. 7.5† | 0.5 vs. 0.0 |
| | | | 24 | NA | NA | 3.5 vs. 12.5† | 0.0 vs. 1.5 | 0.5 vs. 1.0 | 3.5 vs. 11.0† | 1.0 vs. 0.0 |
| ISAR-DIABETES (104) | SES (n = 125) vs. PES (n = 125) | Diabetic patients | 9 | 0.19 vs. 0.46* | 4.9 vs. 13.6† | NA | 3.2 vs. 4.8 | 4.0 vs. 2.4 | 6.4 vs. 12.0 | 0.0 vs. 0.1 |
| REALITY (105) | SES (n = 701) vs. PES (n = 685) | Unselected | 8†/12§ | 0.09 vs. 0.31* | 7.0 vs. 8.3 | 10.7 vs. 11.4 | 2.3 vs. 1.3 | 5.1 vs. 6.0 | 6.0 vs. 6.1 | 0.7 vs. 1.9¶ |
| SIRTAX (106,107) | SES (n = 503) vs. PES (n = 509) | Unselected | 8†/9§ | 0.12 vs. 0.25* | 3.2 vs. 7.5† | 6.2 vs. 10.8† # | 1.0 vs. 2.2 | 2.8 vs. 3.5 | 4.8 vs. 8.3†# | 2.0 vs. 1.8 |
| | | | 60 | 0.30 vs. 0.37 | NA | 21.3 vs. 24.2 | 10.9 vs. 9.4 | 6.6 vs. 6.9 | 14.9 vs. 17.9 | 4.6 vs. 4.1 |
| SORT-OUT II (108) | SES (n = 1,065) vs. PES (n = 1,065) | Unselected | 18 | NA | NA | 10.0 vs. 11.6 ** | 3.8 vs. 3.9 | 4.2 vs. 5.1 | 4.5 vs. 5.9 | 2.6 vs. 2.8 |
| TAXI (109,110) | SES (n = 102) vs. PES (n = 100) | Unselected | 6 | NA | NA | 6.0 vs. 4.0 | 0.0 vs. 0.0 | 2.0 vs. 3.0 | 2.0 vs. 1.0 | 1.0 vs. 0.0¶ |
| | | | 36 | NA | NA | 17 vs. 11 | 7.0 vs. 3.0 | 3.0 vs. 6.9 | 5.0 vs. 1.0 | 2.0 vs. 2.0¶ |
| PROSIT (111,112) | SES (n = 154) vs. PES (n = 154) | STEMI | 6†/12§ | 0.19 vs. 0.43† | 5.0 vs. 12.0 | 5.8 vs. 11.7 (+ST) | 3.2 vs. 5.8 | 0.0 vs. 1.9 | 2.6 vs. 6.5 | 0.0 vs. 1.3¶ |
| | | | 36 | NA | NA | 12.3 vs. 18.8** (+ST) | 6.5 vs. 10.4 | 2.6 vs. 3.9 | 3.9 vs. 8.4** | 0.6 vs. 1.9 |
| ISAR-LEFT MAIN (113) | SES (n = 305) vs. PES (n = 302) | UPLMS | 6-8†/24§ | NA | 19.4 vs. 16.0 | 20.6 vs. 21.3 | 8.7 vs. 10.4 | 4.6 vs. 5.4 | 10.7 vs. 9.2 | 1.0 vs. 0.3 |
| LONG-DES II (114) | SES (n = 250) vs. PES (n = 250) | Long lesions | 6 | 0.09 vs. 0.45* | 2.9 vs. 11.7† | 12.0 vs. 17.2 | 0.8 vs. 0.0 | 8.8 vs. 10.8 | 2.4 vs. 7.2† | 0.8 vs. 0.0¶ |
| ISAR-SMART 3 (115) | SES (n = 180) vs. PES (n = 180) | Small vessels, nondiabetic | 6-8†/12§ | 0.25 vs. 0.56* | 8.0 vs. 14.9† | 5.0 vs. 5.6 (Death/MI) | 1.7 vs. 2.2 | 3.9 vs. 3.3 | 6.6 vs. 14.7† | 0.0 vs. 0.0 (30 days) |
| ISAR-DESIRE (116) | SES (n = 100) vs. PES (n = 100) | In-stent restenosis | 6 | 0.10 vs. 0.26† | 11.0 vs. 18.5 | NA | 2.0 vs. 1.0 | 1.0 vs. 2.0 | 8.0 vs. 19.0†** | NA |
| ISAR-DESIRE 2 (117) | SES (n = 225) vs. PES (n = 225) | SES in-stent restenosis | 6-8†/12§ | 0.40 vs. 0.38 | 19.0 vs. 20.6 | 20.4 vs. 19.6 | 3.4 vs. 4.5 | 2.7 vs. 1.8 | 16.6 vs. 14.6 | 0.4 vs. 0.4†† |

Differences are nonsignificant unless indicated. Stent thrombosis Academic Research Consortium definition unless indicated. All trial acronyms are listed in the Online Appendix. *p < 0.001. †p < 0.05. ‡Angiographic follow-up. §Clinical follow-up. ¶Cardiac death. ¶¶Protocol-defined ST. #Ischemia driven. **Target vessel revascularization. ††Definite only.

Abbreviations as in Tables 2, 3, and 4.

Eine sehr große Studie aus 2009 mit > 9.000 Patienten zeigte, dass der Vorteil von Patienten die DES mit off-label Indikationen bekamen mindestens so groß ist, wie der für Patienten mit on-label Indikationen (Kirtane et al., 2009).

Die FDA (Food and Drug Administration) hatte 2004 den Gebrauch von SES und PES für Patienten mit frisch diagnostizierten, d.h. nicht vorbehandelten, Einzelläsionen, die kürzer als 28-30 mm sind und deren zugehöriger Gefäßdurchmesser sich zwischen 2,5 mm und 3,75 mm befindet, zugelassen. Dieser Gebrauch wird als on-label bezeichnet.

Fazit: Aufgrund der Datenlage ist eine Überlegenheit der SES für TLR (Reduktion SES 70% und PES 58% gegenüber BMS), ST und Restenose anzunehmen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stents gab es bei der Mortalität (Schomig et al., 2007). Diese Ergebnisse gelten für den on-label Gebrauch.

1.5.4.2.3 Everolimus und Zotarolimus

Everolimus ist ein Sirolimusderivat, das in einer kleinen Studie bewiesen hat Restenosen verhindern zu können (Grube et al., 2004). Die SPIRIT III Studie evaluierte 1002 Patienten mit geringem Risiko (ein oder zwei Koronararterienläsionen), die entweder EES oder PES implantiert bekommen hatten (Stone et al., 2008). EES hatte eine signifikant niedrigere Rate von angiographisch messbarem in-Segment Lumen Loss und weniger target vessel failure (cardiac death, MI, TVR).

Die X-SEARCH registry testete die Sicherheit und Effizienz von EES in 649 Patienten mit erhöhtem Risiko. Gegenüber standen sich EES, BMS, SES und PES (Onuma et al., 2009). Im Ergebnis hatte der EES eine geringere Rate an TVR verglichen mit BMS und vergleichbare Raten mit SES und PES. Weiterhin schien der EES genauso sicher, wie die anderen Stenttypen in der Evaluation von Mortalität und MI.

ENDEAVOR III testete ZES (Zotarolimus eluting stents) in einer Studie mit 436 Patienten mit de-novo Läsionen, die entweder SES oder ZES implantiert bekamen (Kandzari et al.,

2006). Das in-Segment LLL war signifikant höher, während die MACE signifikant geringer waren als in der SES-Gruppe.

ZES haben eine bessere Stentstrebenbedeckung gegenüber SES erzielen können, dies zeigte sich in mehreren Studien (Guagliumi et al., 2010, Kim et al., 2009c, Kim et al., 2009d, Kim et al., 2009b, Joner et al., 2008, Awata et al., 2008).

1.5.5. radioaktive Stents

Radioaktivität verhindert das überschießende Zellwachstum der Intima und beugt einer Restenose vor.

Ionenimplantation oder die Aktivierung des Grundmaterials (Neutronenaktivierung) werden verwendet, um unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. das Auswaschen von Medikamenten oder Radionukliden in den Blutkreislauf zu verhindern. Dennoch ergeben sich in der Praxis strahlenschutztechnische Probleme.

Der erste radioaktive Stent, war ein Stahlstent, der 1992 am Forschungszentrum in Karlsruhe (FZK) produziert wurde und dessen Legierungselemente aktiviert wurden. Die wichtigsten Nuklide in Bezug auf die Stentbeschichtung sind Pd-103 (Palladium) und P-32 (Phosphor). Das radioaktive Isotop des Phosphors wurde zum ersten Mal mit Ionenimplantation in das Grundmaterial des Stents eingebracht. Tierexperimentelle und klinische Daten zeigen, dass kurzzeitige, niedrig dosierte Bestrahlung durch einen mit P-32 (= Betastrahler) beschichteten Stent, die Bildung von Neointima und in-Stent Stenosen durch die Unterdrückung von glatten Muskelzellen senken (Albiero et al., 2000, Carter et al., 1996a, Wardeh et al., 1999).

Dennoch gab es gravierende Schwachstellen: Es bestand eine erhöhte neointimale Hyperplasie an den Stentenden (candy-wrapper-Effekt) mit Restenosen in 40-50% der Fälle (Albiero et al., 2000, Wardeh et al., 2001). Außerdem fand offenbar eine verspätete Neointimaproliferation statt, die wahrscheinlich durch verspätetes Einheilen und mangelnde Endothelialisierung verursacht wurde (Carter et al., 1999, Farb et al., 2001b, Kay et al., 2001, Taylor et al., 1999). In einer Studie an der 40 Patienten teilnahmen wurde die Entwicklung

der neointimalen Hyperplasie zwischen sechs Monaten und einem Jahr festgestellt (Kay et al., 2001).

1.5.6. bioresorbierbare Stents

Es werden zurzeit unterschiedliche Arten bioresorbierbarer Stents entwickelt. Der Grundgedanke bioresorbierbarer Stents ist, das Gefäß nur so lange zu stützen, wie es klinisch notwendig ist. Nach dieser, einige Wochen bis wenigen Monaten dauernden Phase, lösen sich diese Stents auf und erlauben im Gegensatz zu den kommerziellen Stents fortan eine physiologische Vasomotion.

Weitere Vorteile bioresorbierbarer Stents sind ein potenziell besseres klinisches Langzeitverhalten wie zum Beispiel das Vermeiden von langer antikoagulativer Therapie, chronischer Inflammation, LST und Reokklusion. Außerdem spielt ein psychologischer Aspekt bei der Akzeptanz dieses Verfahrens eine große Rolle. Die Gewissheit, dass der Fremdkörper nicht dauerhaft im Körper verbleibt, sorgt subjektiv für Beruhigung.

Der Igaki-Tamai-Stent aus Japan ist der Vorreiter und einer der ersten, der klinisch erprobt wurde. Sein Wirkstoff ist die polymere Milchsäure (poly-l-lactic acid/ PLLA), also ein ähnliches Polymer wie auf dem in dieser Studie getesteten Rapamycin Stent. Er besteht aus einer Zick-Zack-Helix und wurde in 15 Patienten getestet. Dieser Stent ist biodegenerabel und in der Lage ein Medikament lokal abzugeben. Er wird innerhalb von 9 Monaten mit minimaler Evidenz von Thrombose, moderater Neointimabildung und inflammatorischer Reaktion komplett abgebaut. Die TLR pro Läsion betrug 10,5 % und trat in 6,6% der Patienten auf. Im Langzeit-follow-up zeigte sich positives remodeling. Der Studienlage ist zu entnehmen, dass dieser koronare PLLA (= poly-l-lactide) biodegenerable Stent gut handhabbar und sicher in der Anwendung am Menschen ist (Tamai et al., 2000).

Obwohl das Prinzip der biodegradablen Stents bestechend scheint und in den letzten Jahren einiger Fortschritt gemacht wurde, ist noch weitere deutliche Verbesserung notwendig, um die Standards der momentan gängigen DES zu erreichen (Waksman, 2006). Die aktuelle Entwicklung konzentriert sich vor allem darauf, mit den polymeren Werkstoffen die guten

Eigenschaften herkömmlicher permanenter Metallstents zu erreichen. Insbesondere die Mechanik und Biokompatibilität stellen für Polymeransätze eine Hürde dar. Die zu verbessernden Zielgrößen sind unter anderem TLR und Restenose. Wenn das gelungen ist, könnten die biodegradablen Stents eine prolongierte Antikoagulationstherapie nach Stentimplantation überflüssig machen (Waksman, 2007).

Einen anderen Weg in der Entwicklung bioresorbierbarer Stents schlägt der deutsche Medizintechnikhersteller Biotronik ein. Er entwickelt absorbierbare Metallstents (AMS), die auf speziellen abbaubaren Magnesiumlegierungen basieren. Die erste Stentgeneration wurde in einer klinischen Studie mit 63 Patienten mit de-novo Koronararterienläsionen getestet (Erbel et al., 2007). Das Ergebnis zeigte nach 12 Monaten keine Todesfälle, MI oder Stentthrombosen. Die Rate der TLR war 24% nach vier Monaten und 45% nach zwölf Monaten. Dieses Ergebnis war deutlich schlechter als die Ergebnisse der DES und BMS. Ein Erklärungsversuch machte die verkürzte Stabilisierung der Gefäßwand durch vorzeitigen Abbau des AMS-Stents für dieses Ergebnis verantwortlich.

Waksman et al. stellten sich 2009, nachdem die Wirksamkeit der AMS Stents feststand, die Frage nach der Degradationsrate und den Langzeitgefäßreaktionen. Fazit dieser Studie war, dass die Hauptmechanismen, die zur Bildung einer Restenose beitragen Verlust der *Elastica externa* (42% der Fälle), Neointima außerhalb des Stents (13% der Fälle) und Neointima innerhalb des Stents (45%) waren. Eine IVUS Evaluation nach 4 Monaten unterstützte die Hypothese der Sicherheit der AMS und deren Degradation innerhalb von vier Monaten. Eine verlangsamte Degradation, um eine Langzeitdurchlässigkeit des Stents zu erzielen, ist gewährleistet (Waksman et al., 2009). Die Stents zeigten sowohl eine gute Stentmechanik als auch gute Biokompatibilität, dennoch wird versucht die Degradationsgeschwindigkeit weiter zu verlangsamen, um die guten Stützeigenschaften herkömmlicher Stents zu erreichen.

Die ABSORB-Studie testete die Verträglichkeit und Wirksamkeit eines bioabsorbierbaren Everolimus freisetzenden Stentsystems. Dreißig ausgesuchte Patienten mit de-novo Koronarläsionen nahmen an dieser Studie teil (Serruys et al., 2009b, Ormiston et al., 2008). Nach zwei Jahren gab es keine Todesfälle, keine MI, keine TLR und keine Thrombosen. Der LLL war verglichen mit PES ähnlich und es fand - dies war überraschend - eine normale Vasomotion nach Gabe von vasoaktiven Substanzen statt.

Zwei weitere Studien testeten bioabsorbierbare Polymer-DES. Diese bieten eine potenzielle Methode die Rate der LST zu verringern, indem die Länge der Exposition gegenüber dem medikamentenenthaltenden Polymer verkürzt wird. Schlussendlich verbleibt der Patient mit einem BMS. COSTAR II (Krucoff et al., 2008) und LEADERS (Windecker et al., 2008) haben beide keine überzeugenden Ergebnisse zur Effektivität dieser Methode geliefert.

1.5.7. Antikörper beschichtete Stents

HEALING-Stents (healthy endothelial accelerated lining inhibits neointimal growth) sind eine Generation von koronaren Stents, die mit Antikörpern beschichtet sind. Entwickelt wurden die ersten AK-beschichteten Stents von der niederländischen Firma OrbusNeich. Sie endothelialisieren das Stentgerüst dadurch, dass sie einwachsende Zellen der Gefäßwand anlocken, dadurch sinkt das Thromboserisiko.

Das Ergebnis der RESTOR-Studie (R-Stent efficiency and safety trial by Orbus) aus dem Jahre 2004 hat ergeben, dass der koronare R-Stent sicher und effektiv für die Behandlung nativer Koronarläsionen in Patienten mit stabiler und instabiler Angina Pectoris ist. Weiterhin kann angenommen werden, dass der R-Stent eine mögliche Plattform für eine Medikamentenbeschichtung ist (den Heijer et al., 2004).

Inwieweit das geringere Risiko der Thrombosen durch das erhöhte Risiko von in-Stent Restenosen aufgewogen wird, ist noch Gegenstand der Forschung. Vor allem werden wohl Patienten profitieren, die ein erhöhtes Thromboserisiko haben, wie etwa Patienten mit künstlichen Herzklappen oder Herzinsuffizienz.

1.5.8 beschichteter Ballonkatheter

Es gibt eine weitere Möglichkeit Medikamente in ein Gefäß einzubringen, ohne eine systemische Wirkung in Kauf nehmen zu müssen, die Verwendung beschichteter Ballonkatheter.

Es hat schon mehrere Studien zur Effizienz und Wirksamkeit medikamentenbeschichteter Ballonkatheter gegeben (Scheller et al., 2007, Fanggiday et al., 2008, Cremers et al., 2009a,

Cremers et al., 2009b, Scheller et al., 2008b, Unverdorben et al., 2009, Agostoni et al., 2007, Silber et al., 2008, DeSilvey, 2007).

Die Katheter sind variable in ihrer Länge (10 mm – 30 mm) und auch in ihrem Durchmesser (2,0 – 4,0 mm). Der Applikationsmechanismus ist derselbe wie allgemein üblich, die Inflationszeit beträgt 60 Sekunden. Dies führt zu einer Aufdehnung des Gefäßes und zum Auftragen des Medikaments auf die Innenseite des Gefäßes. Scheller et al. wählten eine Dosierung von 3 µg Paclitaxel/mm² der Ballonoberfläche.

Die zu erprobende Indikation ist die Restenose nach Stentimplantation (in-Stent-Restenose) wiederaufzudehnen. Die Ziele sind dieselben, wie bei der initialen Stentimplantation: Vermeidung von Infarkten, Schlaganfällen und die Verbesserung der Lebensqualität.

In den beiden Paccocath (Paclitaxel coated Ballon catheters) ISR Studien (Scheller et al., 2006, Scheller et al., 2008a) wurden 52 Patienten mit in-Stent Restenosen behandelt. Das Ergebnis zeigte, dass die Inhibition von in-Stent Restenosen durch lokale medikamentöse Behandlung mittels eines beschichteten Ballons möglich ist und damit eine Stentimplantation überflüssig machen könnte. Patienten mit komplizierteren Stenosen wurden allerdings nicht behandelt, daher ist eine generelle Indikationsempfehlung an dieser Stelle nicht möglich.

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass es bedeutende Unterschiede in der Wirkung verschiedener beschichteter Ballons gibt (Cremers et al., 2009a), daher sind die Ergebnisse der vorliegenden Studien wahrscheinlich nur für die in den Studien verwandten Ballonkatheter anwendbar.

Die Wahrscheinlichkeit, dass zusätzliche randomisierte Doppelblindstudien wichtige Erkenntnisse zur Einschätzung der Wirksamkeit der verschiedenen Ballonkatheter haben wird, ist groß (Agostoni et al., 2007).

Dennoch kann aufgrund der unzureichenden Datenlage, der fehlenden Vergleichsstudien, des kleinen Patientenkollektivs und der problematischen Verblindung (wg. optischer Unterscheidbarkeit des beschichteten vs. dem unbeschichteten Ballon) keine generelle Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden.

Dennoch könnte dieses Konzept in der Zukunft eine vielversprechende Lösungsmöglichkeit des Problems in-Stent-Restenose darstellen und ist deswegen ein Feld, das weitere Beachtung durch die Forschung verdient.

2. Fragestellung

Nachdem die perkutane transluminale Angioplastie wegen der hohen Inzidenz von Restenosen als primäre Behandlungsmethode der koronaren Herzkrankheit in Frage gestellt werden musste, hat sich die Verwendung von Stents in den letzten Jahren immer mehr etabliert.

Die Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Restenose nach Angioplastie und auch nach der Verwendung von unbeschichteten Stents sind zahlreich und noch nicht abschließend im Detail identifiziert und verstanden.

Nachdem beschichtete Stents den Markt eroberten stellte sich unmittelbar die Frage nach der Effektivität im Hinblick auf Restenosierungsraten und Neointimaproliferation im Gegensatz zu unbeschichteten Stents und der PTCA. Die Überlegenheit von BMS zur Prävention von Restenosen gegenüber der PTCA ist seit Jahren erwiesen. Weiterhin haben mehrere Studien die Effektivität von DES gegenüber BMS gezeigt. Es besteht Anhalt, dass Rapamycin dem Wirkstoff Paclitaxel in der klinischen Anwendung überlegen ist.

Basierend auf der aktuellen Studienlage wurde in dieser Arbeit mit Hilfe eines etablierten Tiermodells (New Zealand White Rabbit) eine vergleichende Studie mit einem aktiv- und passiv-beschichteten (Rapamycin + Camouflage[®] Nanocoating) und einem ausschließlich passiv-beschichteten Stent (BMS + Camouflage[®] athrombogenes Nanocoating) angefertigt, deren Ziel die Differenzierung des Grades der Restenose durch Neointimaproliferation ist.

Ziele sind:

- 1. die Beantwortung der Frage, ob durch die aktive und passive Beschichtung eines Stents (Rapamycin + Camouflage[®] Nanocoating) eine signifikante Senkung der Neointimabildung gegenüber einem ausschließlich passiven beschichteten Stent (Camouflage[®]-Nanocoating) zu erzielen ist. Im Anschluss gilt es Erklärungen für das Ergebnis zu finden.*
- 2. die Beantwortung der Frage, ob und in welchem Maße ein Unterschied in der Restenoselokalisation innerhalb des Stents zu finden ist. Gibt es einen sogenannten Randeffekt?*

3. *Weiterhin werden Folgefragen behandelt. Es soll unter anderem betrachtet werden, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß eine zarte neointimale Überwachung der Stentstreben im Lumen stattfindet („neointimal coverage“), die thrombogene Ereignisse im weiteren Verlauf unwahrscheinlicher machte. Nachfolgend ergeben sich auch hier Fragen nach den Ursachen, die ebenfalls in Grundzügen behandelt werden.*

3. Material und Methoden:

3.1 Tiermodell¹

Als Versuchstiere dienten 9 New Zealand White Rabbits (Charles River, Kißlegg) mit einem Körpergewicht zwischen 2,5 und 3 kg. Jedes Tier wurde einzeln in einem separaten Tierstall der Philipps-Universität Marburg gehalten. Sowohl Trinkwasser als auch Nahrung standen den Tieren ad libidum zur Verfügung.

Nach Ablauf der ersten Woche erhielten die Tiere zur Induktion der arteriosklerotischen Läsion nach Balloninflation eine 1%ige-Cholesterindiät.

Das Interventionsprocedere:

1. Intervention: Induktion der Stenose
2. Intervention : Einsetzen der Stents in die Aa. iliacae communes des Versuchstieres.
3. Intervention: Euthanasie der Tiere, Präparation und Exzision der Aa. iliacae communes zur histologischen Aufarbeitung

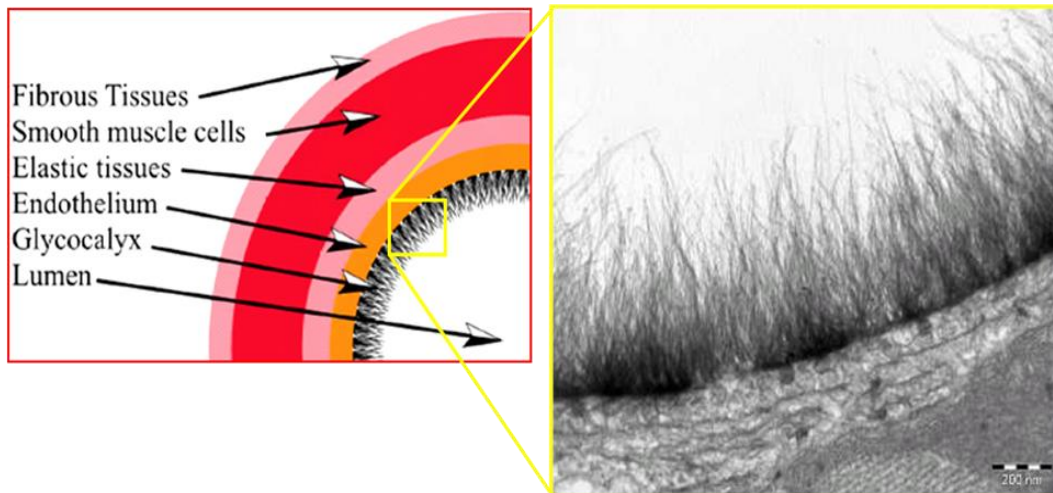
Die Interventionen fanden jeweils in einem Abstand von vier Wochen zueinander statt.

3.2 Stents

Der Camouflage[®]-Stent ist passiv mit einer Biomimikry der Zellmembran-Glykokalix auf der Oberfläche der 316 LVM (low carbon vacuum melted)-stainless steal Stentstreben beschichtet, die als anti-thrombogene Zwischenfläche zwischen Blutfluss und Stentstreben dient.

¹ Es liegt ein genehmigter Tierversuchsantrag des Regierungspräsidiums in Gießen vor. Die Fallzahlberechnung ergibt sich ebenfalls aus dem o.g. Antrag. Die Finanzierung dieser Studie erfolgte durch Drittmittel sowie durch abteilungsinterne Gelder. Die Stents wurden von der Firma Eucatech zur Verfügung gestellt.

Abb.5 zeigt den Aufbau eines Gefäßes inklusive der zu imitierenden Glykokalix:



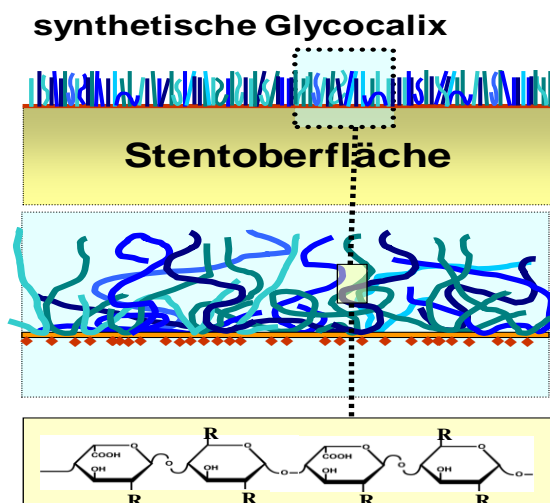
Elektronenmikroskopisches Bild der endothelialen Glykokalix, die helleren Zellen sind Endothelzellen

Quelle: Eucatech Rheinfeld

Anatomie der Gefäßwand (Abb.5)

Die Glykokalix setzt sich aus dichten, hoch hydrierten Polysacchariden zusammen, die eine sterische Abstoßbarriere gegen unspezifische Adsorption von Plasmaproteinen erzeugen.

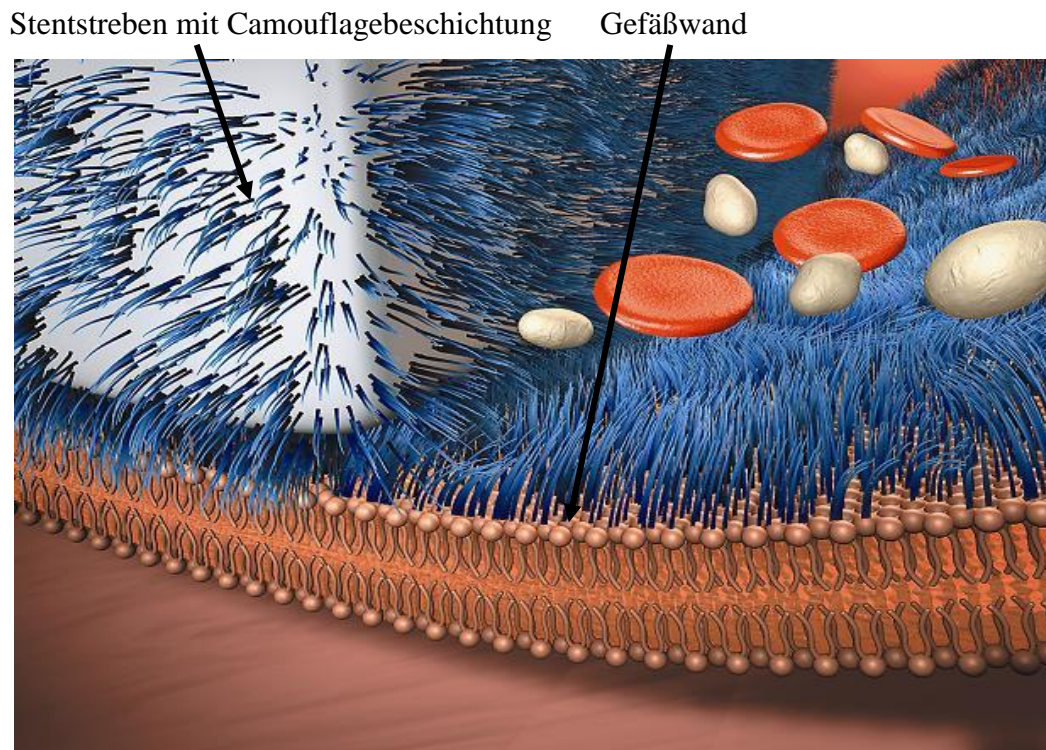
Die Imitation der nicht adhäsiven Eigenschaften der Glykokalix auf der Stentoberfläche führt potentiell zur Lösung der bestehenden klinischen Limitationen der BMS, wie Thrombosen und Restenosen (Abb.6).



Quelle: Eucatech Rheinfelden

Glykokalix Imitation der Stentoberfläche durch Polysaccharidketten (Abb.6)

Technisch wird diese passive Beschichtung folgendermaßen hergestellt: Das Implantat wird maskiert, indem die aufgeladenen Komplex-Strukturen der Erythrozytenmembran in biochemischen und chromatographischen Verfahrensschritten isoliert werden. Die entstehenden Kohlenhydratstrukturen werden kovalent an mehreren Punkten auf der Oberfläche des Stents befestigt (Abb.7).



Quelle: Eucatech Rheinfelden

Molekulare Mimikry der Stentoberfläche (Abb.7)

Die Imitation der Glykokalix ist deswegen sinnvoll, da sie unter anderem Protektion gegen mechanische Schäden darstellt, fremde Zellen auf Abstand hält und die Zell-Zell Adhäsion, wie Blutgerinnung und inflammatorische Reaktion der Zelle, moduliert.

Dies sind die Stentdetails zu dem von uns verwandten Camouflage®-Stent (Abb.8):

| Stent Details | | | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|
| | SMALL VESSEL | STANDARD VESSEL | LARGE VESSEL |
| TYPE OF DESIGN | Slotted tube, open cell design connected with 3 interlinks per segment | | |
| DESIGN DETAILS | 6 zigzag elements per ring segment | 6 zigzag elements per ring segment | 9 zigzag elements per ring segment |
| MATERIAL | 316 LVM | 316 LVM | 316 LVM |
| EXPANSION RANGE | 2.25 mm - 2.75 mm | 3.00 mm - 4.00 mm | 4.50 mm - 6.00 mm |
| STRUT THICKNESS | 0.0033" (85 µm) | 0.0033" (85 µm) | 0.0063" (160 µm) |
| STRUT WIDTH (MAIN SEGMENT) | 0.0033" (85 µm) | 0.0039" (100 µm) | 0.0039" (100 µm) |
| STRUT WIDTH (INTERLINK) | 0.0020" (50 µm) | 0.0027" (70 µm) | 0.0027" (70 µm) |
| CAMOUFLAGE® COATING THICKNESS | 100 nm | 100 nm | 100 nm |
| SHORTENING AFTER EXPANSION | < 2% | < 2% | < 4% |
| MECHANICAL RECOIL | < 3% | < 3% | < 4% |
| METAL COVERAGE | ~ 15% | ~ 15% | ~ 16% |
| LONGITUDINAL FLEXIBILITY | excellent | excellent | excellent |
| AVERAGE CROSSING PROFILE | 0.033" (0.83 mm) | 0.037" (0.94 mm) | 0.053" (1.35 mm) |
| GUIDING CATHETER COMPATIBILITY | 5 F | 6 F | 6 F - 7 F |

Quelle: Eucatech Rheinfelden

Stentdetails Camouflage® (Abb.8)

Der in dieser Studie verwandte Camouflage® Stent hat in einer klinischen Studie mit 1.629 Patienten in Brasilien seine Wirksamkeit unter Beweis gestellt. Bei allen Patienten war die Indikation für Koronarangiographie und myokardiale Revaskularisierung gestellt worden. 1.300 Patienten bekamen eine PCI und 150 (9,2%) Patienten, die die klinischen und angiographischen Kriterien erfüllten, wurden mit dem auch in dieser Studie verwandten Camouflage® Stent behandelt.

Die Einschlusskriterien für Camouflage® Stent-Implantation waren: Indikation für myokardiale Revaskularisierung, Alter > 18 Jahre, de-novo Stenose, die sich für eine Stentimplantation eignet, Gefäßgröße zwischen 2.5 mm und 4.0 mm und Eignung für eine Bypass-OP. Auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom, AP, AMI und SVGL wurden eingeschlossen. Diese Studie testete also auch Hochrisikopatienten für Thrombosen und adverse clinical events. Ausgeschlossen wurden lediglich Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von < 2.5 mm und chronischen Gefäßverschlüssen im Zielgefäß.

Der Camouflage® Stent stellte in den Untersuchungen von Perez et al. unter Beweis kurz- und langfristig sicher zu sein, bestätigt wurde dieses Ergebnis durch die niedrige Rate an Stentthrombosen (Perez et al., 2009).

Auch eine weitere Studie testete den von uns verwandten Camouflage® Stent in Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, mit folgendem Ergebnis: 4.5% Tote und 4.5% der Patienten erlitten einen subakuten Verschluss des betroffenen Gefäßes. Insgesamt waren

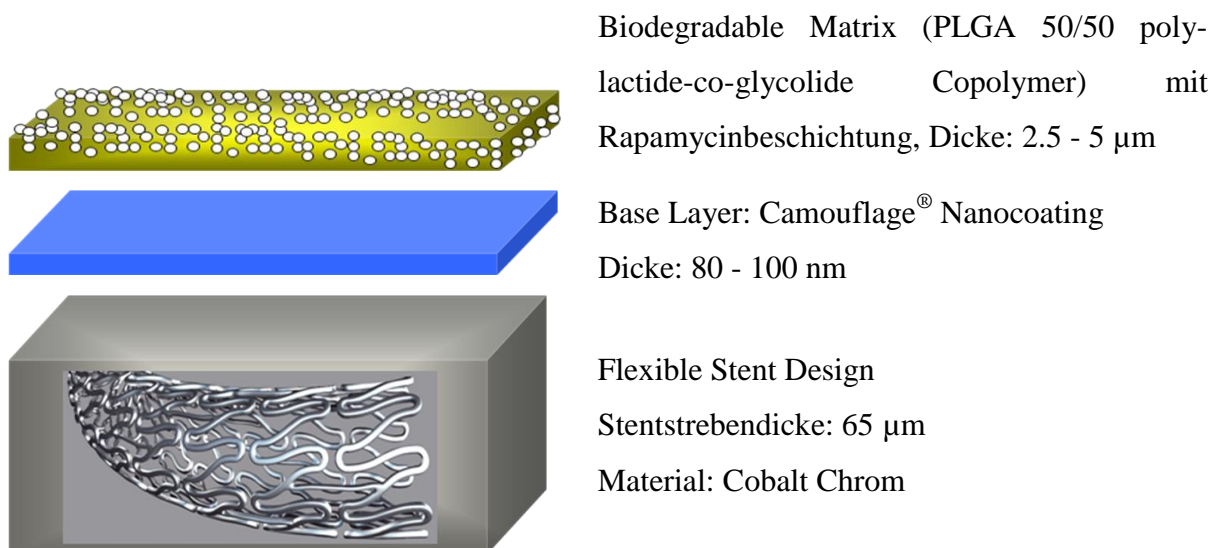
in 7.5% TVR notwendig. Die Autoren schließen mit dem Fazit, dass der getestete Camouflage® Stent sich in der Verwendung bei MI als sicher erwiesen hat und gute Ergebnisse erzielt (Ozbek et al., 2008).

Der zu vergleichende zusätzlich aktiv beschichtete DES setzt Rapamycin frei. Er besteht aus mehreren Komponenten: dem flexiblen Stentdesign und dem Dual Coating Design.

Das verwandte Stentmaterial ist Kobalt-Chrom und die Stentdicke beträgt 65 µm im Durchmesser.

Das Dual Coating Design beinhaltet folgende Punkte: Die Base Layer, die aus der oben beschriebenen, permanenten antithrombotischen Beschichtung besteht und die Polymermatrix, eine biodegenerable Matrix, die weder das Medikament noch das Polymer nach 6-8 Wochen zurücklässt und an die das Medikament Rapamycin (1,4 µg/mm²) gebunden ist.

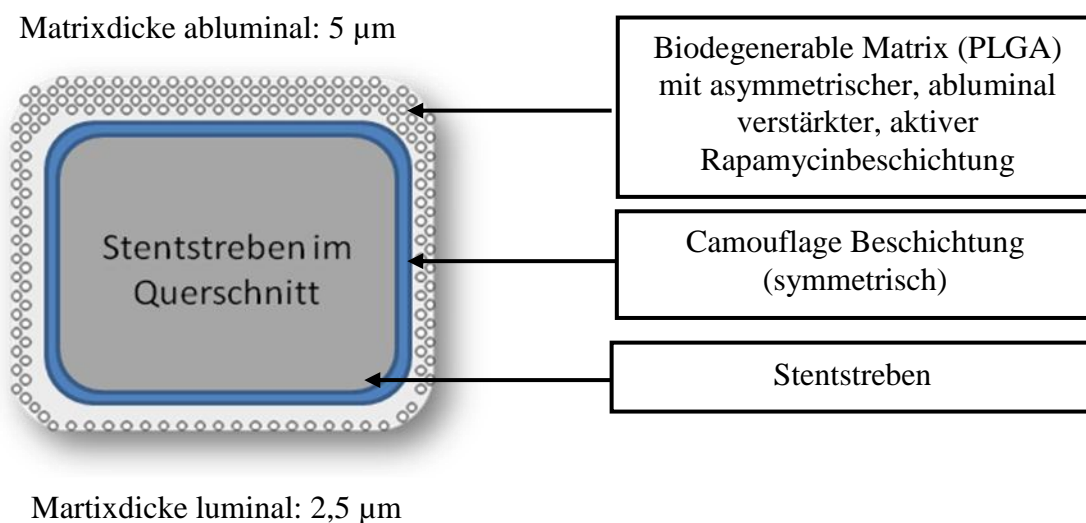
Als Polymer wurde das PLGA 50/50 poly(lactide-co-glycolide) Copolymer verwandt, das auf Milchsäurebasis aufgebaut ist und auch in Schrauben, Clips, Nähten und chirurgischem Gerät verwandt wird. Diese Stoffe haben sich als exzellent biokompatibel herausgestellt und werden zu CO₂ und H₂O abgebaut (Abb. 9).



Quelle: Eucatech Rheinfelden

Stentaufbau Rapamycin (+ Camouflage® Nanocoating) (Abb.9)

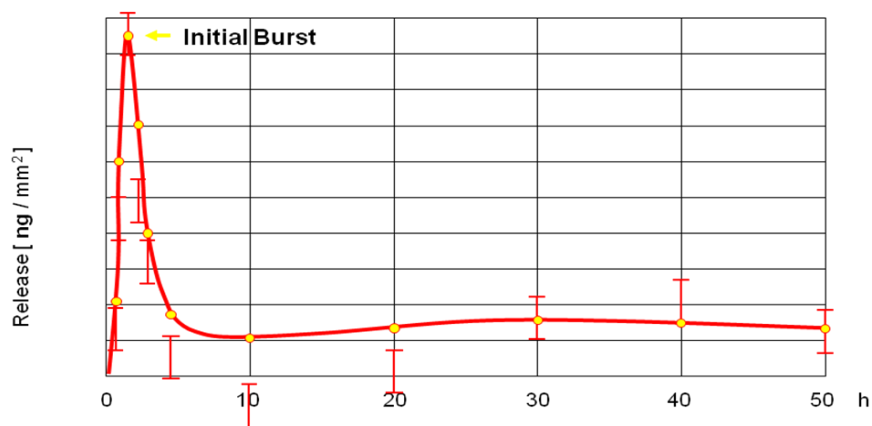
Weiterhin ist der Stent asymmetrisch beschichtet: abluminal eine dickere, luminal eine dünnere medikamentöse Beschichtung, um eine gute Versorgung am Gefäßendothel mit dem Wirkstoff Rapamycin zu gewährleisten, nicht aber die Einheilung des Stents durch Unterbindung einer zarten, luminalen endothelialen Überwachsung zu gefährden (Abb. 10).



Asymmetrische, abluminale Beschichtung der Stentstreben (Abb.10)

Nach dem Freiwerden des Rapamycins verbleibt nur noch das permanente Camouflage[®] Nanocoating auf dem Stent und gewährleistet einen langfristigen Schutz gegen die Adhäsion von Molekülen. Man könnte diese Art von Beschichtung als sowohl aktiv (Rapamycin) als auch passiv (Camouflage[®]) bezeichnen. Ziel ist es, neben der Senkung von Stentthrombosen und Restenosen, die Zeit, in der eine antikoagulative Therapie nach Abgabe des Rapamycin notwendig ist, durch die antithrombogene Beschichtung mit dem Camouflage[®] Nanocoating und der damit verbesserten Einheilung zu verkürzen.

Die Freisetzungskinetik des Rapamycins sieht in-vitro folgendermaßen aus (Abb. 11):



Quelle: Eucatech Rheinfelden

Freisetzungskinetik Rapamycin (Abb.11)

3.3 Versuchsaufbau

Alle Eingriffe wurden in Allgemeinnarkose der Versuchstiere durchgeführt. Zur Einleitung der Narkose wurde den Tieren als Prämedikation eine Mischung aus Ketamin (Ketamin 500mg, Wirkstoff: Ketaminhydrochlorid, CuraMED Pharma GmbH Karlsruhe) und Rompun (Rompun 2%, Wirkstoff: Xylazainhydrochlorid, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) im Verhältnis 7:3 verabreicht.

Die Injektion fand dem Körpergewicht entsprechend mit 1,5 - 2 ml, intramuskulär in die Glutealregion statt.

Durch die Kombination von Sedativum und Narkotikum waren sowohl eine Spontanatmung bei gleichzeitiger Analgesie, als auch die zuverlässige Sedierung der Tiere intraoperativ gewährleistet. Im Verlauf der OP wurde die Narkose über eine Venenverweilkanüle in der Ohrvene mit Ketamin aufrecht erhalten, zusätzlich erfolgte die Gabe von 2 – 3 l Sauerstoff/Minute über eine Sauerstoffmaske, um eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten.

Zur Prävention einer akuten Thrombusbildung erhielt jedes Versuchstier zusätzlich 100 IE Heparin/kg Körpergewicht i.v.

3.4 Stenoseinduktion

Ziel des ersten Interventionszyklus war die Induktion einer Stenose, die einer arteriosklerotischen Plaque morphologisch so ähnlich wie möglich sein sollte.

Nach Desinfektion und steriler Abdeckung der linken Halsregion wurde die Arteria carotis communis über eine Strecke von 3-5 cm freipräpariert. Zur besseren Darstellung des OP-Gebiets wurde das Gefäß proximal und distal der Punktionsstelle mit Mersilene Nahtmaterial 2/0 (Ethicon, Johnson & Johnson) angezügelt.

Nach Punktion des Gefäßes und Einlegen einer 4F-Schleuse in Seldingertechnik (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) wurde, unter angiographischer Kontrolle, zunächst ein Kalibrierungsdraht, dann der Führungsdraht und der Ballon über die Aorta abdominalis bis zur Bifurkation in die Aa. Iliacae communes vorgeschoben.

Es erfolgte eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA), um den angiographischen Ausgangsbefund zu dokumentieren. Das Kontrastmittel wurde dabei intraarteriell über die Schleuse gegeben. Die Angiographie erfolgt mit einliegendem Kalibrierungsdraht (Kalibrierungsdraht Graduate TM Führungsdraht zur Gefäßmessung MG 35-180-Grad; Cook® William Europe, Bjæverskov).

Der Führungsdraht verfügt an seinem distalen Ende über sechs Markierungen im Abstand von einem Zentimeter und an seinem proximalen Ende über vier Markierungen in fünf Zentimeter Abständen, die eine exakte Applikation des Stents erleichtern.

In Seldingertechnik wurde anschließend führungsdrahtgesteuert ein Ballonkatheter in der A.iliaca communis platziert (Euca V, Eucatech/ Rheinfelden).

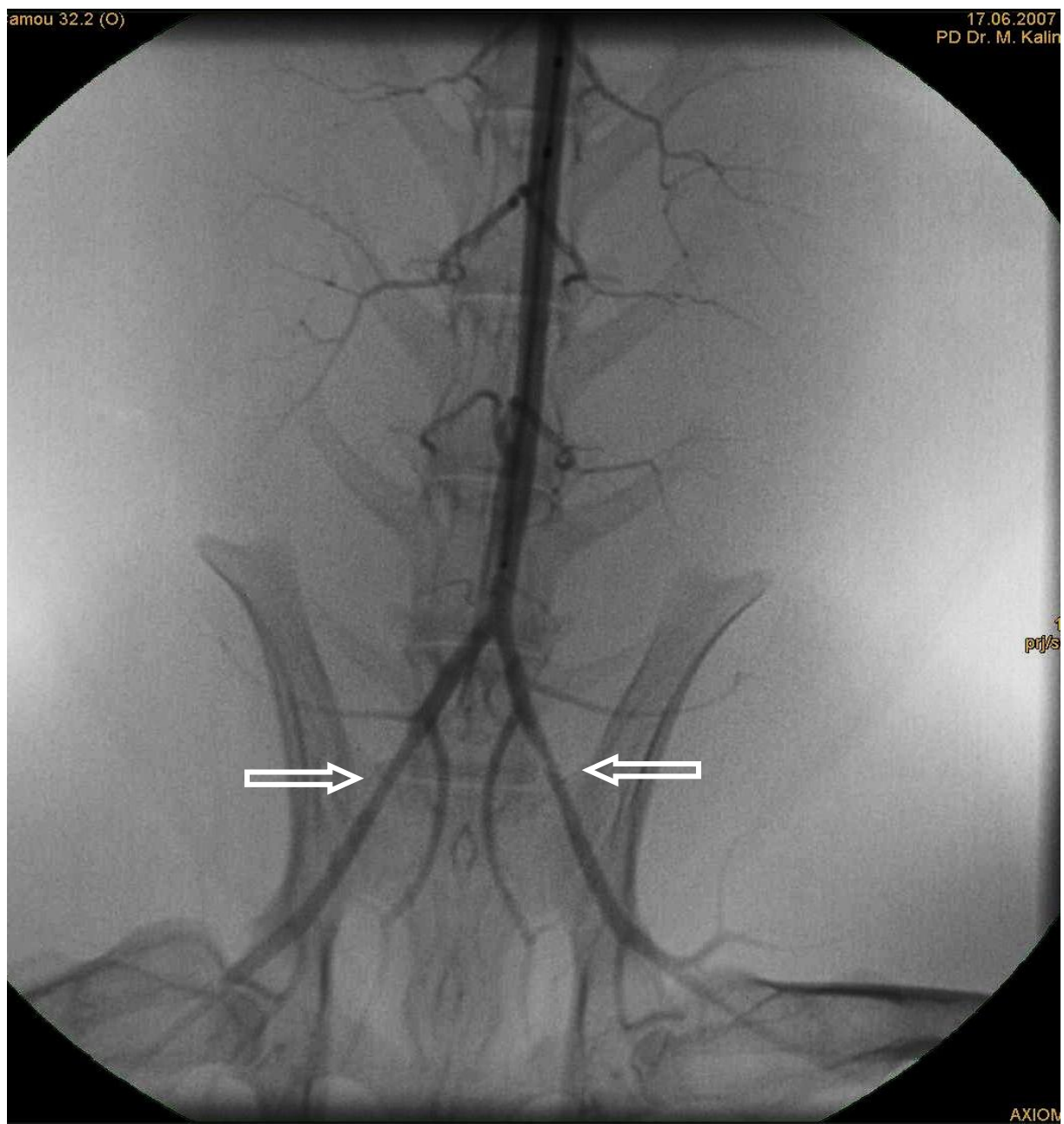
Der inflatierte Ballon wurde drei Male vorgeschoben und zurückgezogen, um eine Endotheldenudation herbeizuführen, die anschließend durch die Kombination mit dem hohen Cholesterinteil im Blut zu einer arteriosklerotischen Plaque führte. Anschließend wurde die Gegenseite mit derselben Technik behandelt.

Nach Abschluss der Induktion der Endotheldenudation, erfolgte eine Kontrollangiographie zur Dokumentation der Abwesenheit von akuten Komplikationen wie Perforation, Dissektion, Gefäßspasmus und Thrombosierung.

Die A. carotis communis wurde distal der Punktionsstelle mit Prolene Nahtmaterial 4/0 (Ethicon, Johnson & Johnson) legiert und die Schleuse entfernt.

Der Wundverschluss erfolgte schichtweise. Im Anschluss erhielten die Tiere für weitere 4 Wochen eine 1%ige Cholesterindiät.

Gut erkennbare Stenosen in den Aa. Iliacae communes des Tieres auf beiden Seiten (Abb.12):



Angiographie nach Induktion der Stenosen (Abb. 12)

3.5 Stentimplantation

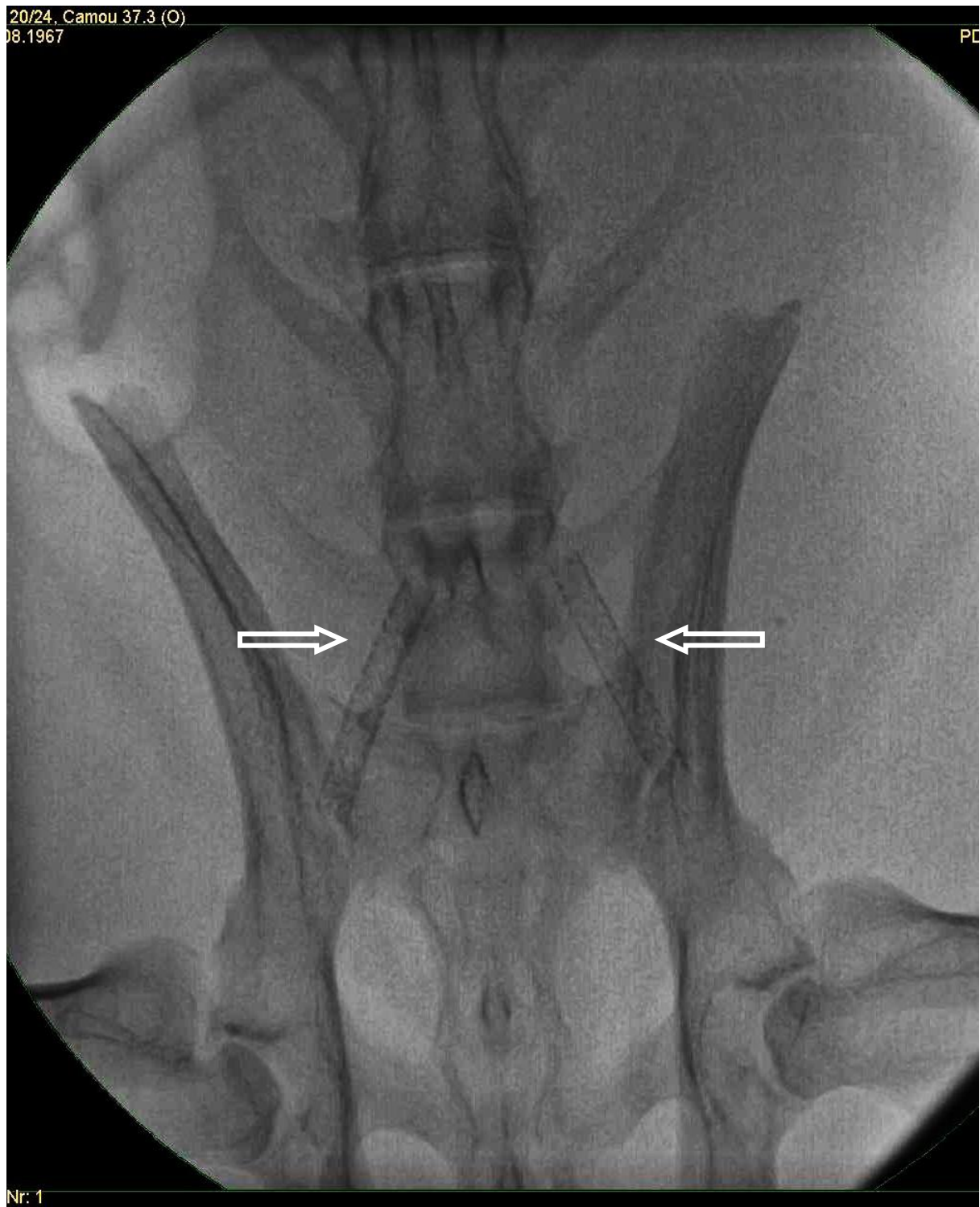
Im Rahmen einer zweiten Intervention nach Ablauf von vier Wochen erfolgte derselbe Versuchsablauf mit dem Unterschied, dass nach angiographischer Kontrolle der Stenose, die Stents randomisiert in beide Aa. Iliacae communes implantiert wurden.

Nach Absetzen der Stents unter Röntgendurchleuchtung erfolgte eine Kontrollangiographie, um von der richtigen Lage des Stents vergewissert zu sein und außerdem um akute Schädigungen wie zum Beispiel Rupturen, Gefäßspasmen, Dissektionen oder Thrombosierungen frühzeitig zu erkennen.

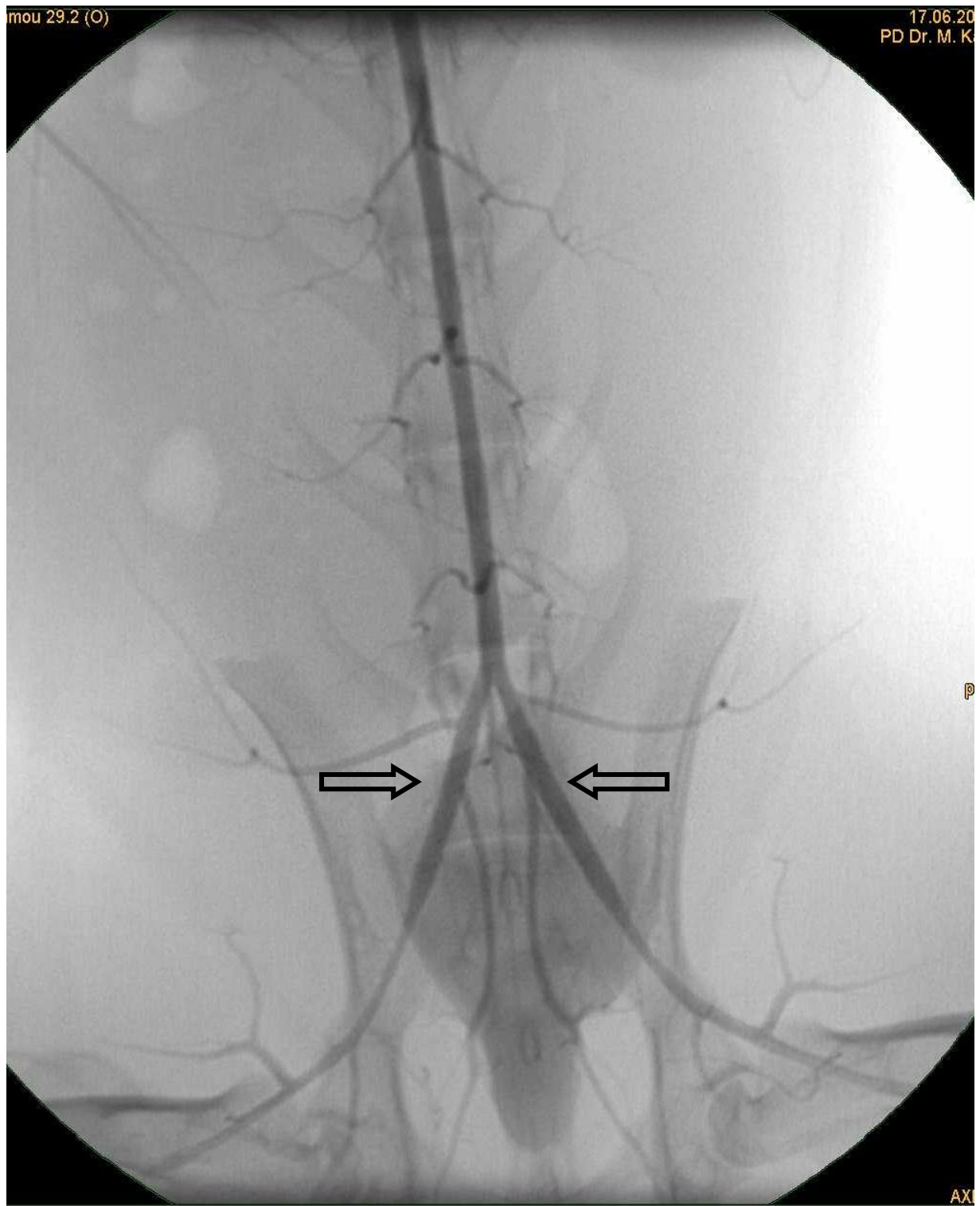
Weiterhin erfolgte die Operation wie oben beschrieben.

Es folgen auf den nächsten Seiten postinterventionelle Bilder nach Stentimplantation (*Abb. 13 - 16*).

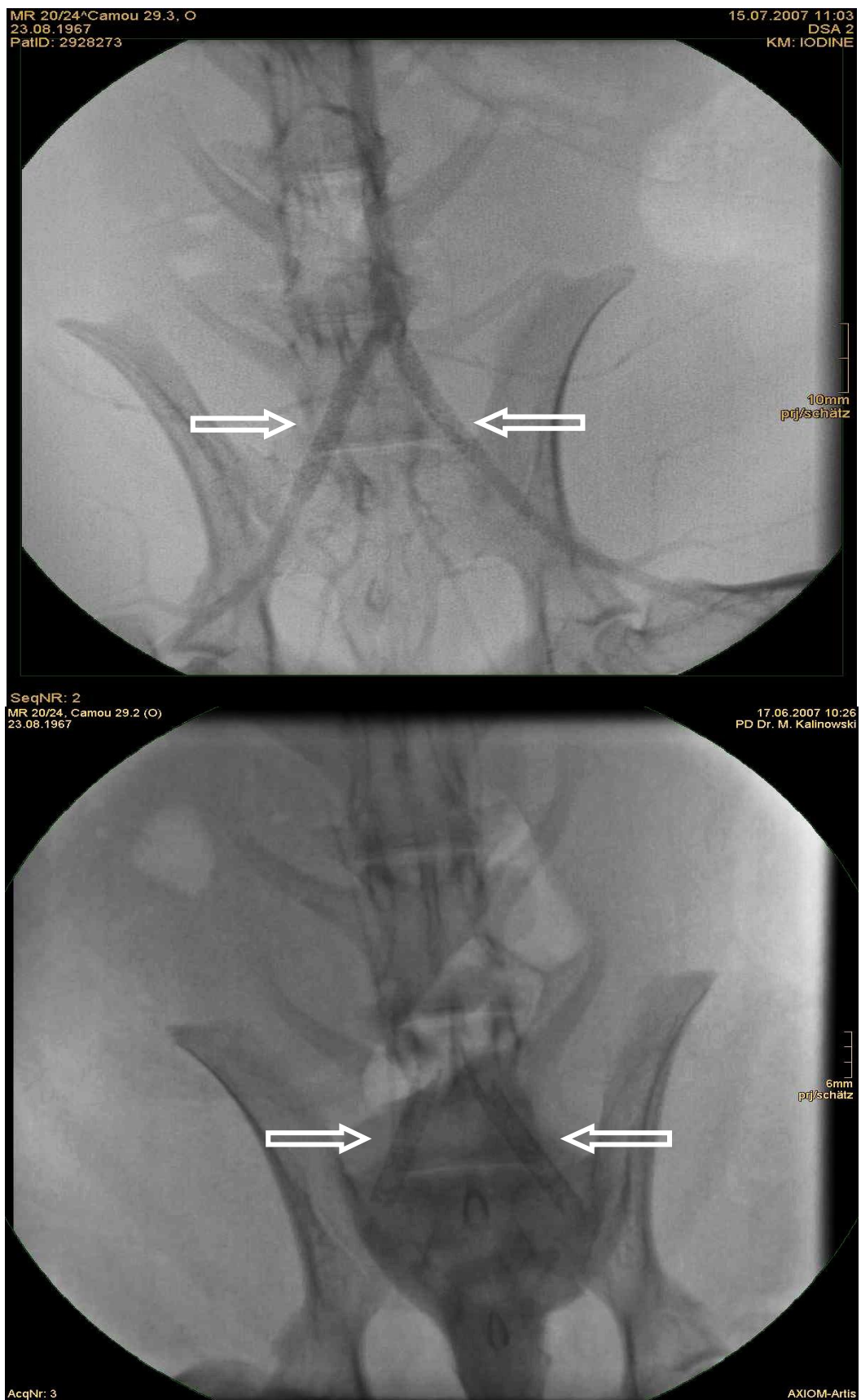
Angiographien nach Stentimplantation (*Abb.13 und 14*):



Angiographie nach Stentimplantation (Abb. 13)



DSA nach Stentimplantation (Abb.14)



Angiographie nach Stentimplantation (Abb.15 und 16)

3.6 Histologiegewinnung

Im Rahmen einer 3. Intervention nach weiteren 4 Wochen erfolgte eine erneute kalibrierte Angiographie zur groben Quantifizierung der Stenose und die Euthanasie der Tiere zur Entnahme der aufzuarbeitenden Gefäße. Vorbereitungen und Narkoseprotokoll waren wiederum mit den ersten beiden Interventionen identisch.

In tiefer Narkose erhielten die Versuchstiere 1 ml T61[®] (Hoechst Roussel Vet) intravenös zur Euthanasie.

T61 ist eine gängige Substanz in der Veterinärmedizin zur exzitationslosen Euthanasie von Hunden, Katzen und anderen Haustieren und eine Mischung aus Embutramid, Mebezoniumjodid und Tetracainhydrochlorid im Verhältnis 40: 10: 1 (200 mg Embutramid, 50 mg Mebezonium und 5 mg Tetracain pro Milliliter) in wässriger Lösung. Embutramid tritt durch die Blut-Hirn-Schranke, bewirkt eine lange, tiefe Hypnose und wirkt sehr stark dämpfend auf das Atemzentrum im Hirnstamm.

Mebezoniumjodid lähmt die quergestreifte Skelett- und Atemmuskulatur durch Dauerdepolarisation an der motorischen Endplatte und führt zu einem schnellen Zusammenbruch der Zirkulation und damit zum Kreislaufstillstand.

Tetracain ist ein Lokalanästhetikum und verhindert eine lokale Schmerzreaktion.

Durch diese Kombination wird ein sofortiger Bewusstseinsverlust, Atem- und Herzstillstand hervorgerufen. Sie wirkt in wenigen Sekunden sehr effektiv und ohne unangenehme Nebenerscheinungen.

Post mortem erfolgte sofort eine Laparotomie infolge derer die A. aorta abdominalis und die Aa.iliacae communes freipräpariert, mobilisiert und, nach Spülung mit 0,9%iger NaCl-Lösung, entnommen wurden.

Nach der Entnahme wurden die Präparate in 4%iger-Fomalinlösung eingelegt und konnten so vorübergehend gelagert werden bis die histologische Aufarbeitung stattfand.

3.7 Aufarbeitung der Präparate

3.7.1 Fixierung und Einbettung

Die Präparate wurden zu Beginn sorgfältig vom umgebenden Bindegewebe befreit und in Biopsiekassetten eingeschlossen. Nach einer 24-stündigen Wässerungszeit fand die Entwässerung in einer Alkoholreihe steigender Konzentration (96%iges Ethanol in Verdünnung mit Aqua dest., Konzentrationen 70- 100%) statt.

Danach wurden alle Präparate in Xylol (=Xylene) und Xylol-Technovit 9100® (Heraeus/Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts. Germany) zur Vorbereitung auf die Polymerisation eingelegt.

Der nächste Schritt beinhaltete die Präinfiltration und Infiltration aus dem Kulzer-Set Technovit 9100 NEU und die Polymerisation.

Exkurs Technovit-Einbettung (Heraeus/Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts.):

Das in dieser Studie verwandte Fixierungsverfahren der Stents nach Explantation ist ein Verfahren, das vor allem bei immunhistochemischen Untersuchungen von nicht-entkalkten Knochenproben verwandt wird, da morphologische Details und Antigenformationen ausgezeichnet erhalten bleiben. Weiterhin ist bei immunhistochemischen Untersuchungen eine sensiblere und spezifischere Immunaktivität als bei Gefrierschnitten nachzuweisen.

In den nicht-entkalkten, in Kunststoff eingebetteten Proben lassen sich die mineralisierten und zellulären Spuren besser definieren, sowohl die Mineralmatrix und Weichteilstrukturen als auch die knorpeligen und ligamentären Gewebe bleiben unter der Fixierung sehr gut erhalten.

In dieser Studie wurde das o.g. Verfahren für die hier ebenfalls notwendige Fixierung unter sorgfältiger Schonung aller beteiligten Strukturen adaptiert und eingesetzt. Zu den beteiligten Strukturen zählt einerseits das Gefäß mit allen bindegewebigen und muskulären Bestandteilen und andererseits der Stent mit seinen metallenen Stentstreben, deren Formation während des Fixierungs- und Schnittvorgangs nicht verändert werden durfte.

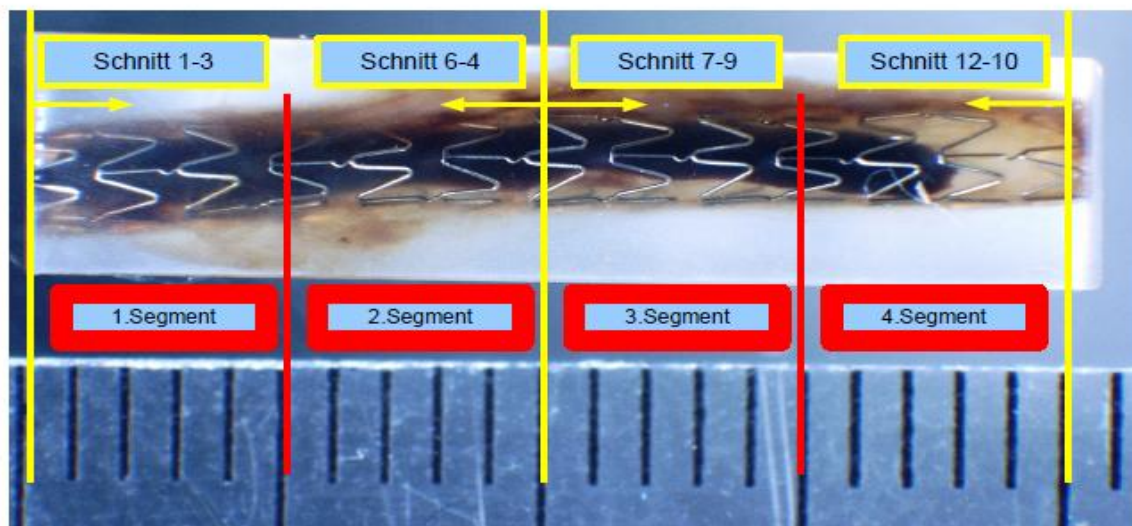
Die chemische Polymerisation von Technovit 9100 erfolgt unter Sauerstoffausschluss, mit Hilfe eines Katalysatorsystems aus Peroxid und Amin. Zusätzliche Komponenten wie PMMA-Pulver und Regler ermöglichen eine gesteuerte Polymerisation bei Kälte (-2 °C bis -20 °C), die eine vollständige Ableitung der Polymerisationswärme garantiert. Die Polymerisationsdauer beträgt beim oben genannten Temperaturbereich und einem Volumen von insgesamt 3 - 15 ml ca. 18 - 24 Std. Technovit 9100 ist ein Polymerisationssystem auf der Basis von Methylmethacrylat (MMA), das in Kälte aushärtet. Es wurde speziell zur Einbettung von mineralisierten Geweben und Weichgewebe mit erweitertem Untersuchungsspektrum in der Lichtmikroskopie entwickelt und eignet sich hervorragend zur Herstellung von Dünnschnitten (Kulzer, 2010).

Die Fixierung von Stents mit diesem Verfahren ist bis dato keine sehr weit verbreitete Methode. Medline gelistet gibt es nur eine Arbeit aus Wien, die dieselbe Methode zur Fixierung von Stents genutzt hat (Strehblow et al., 2002).

Zur Vermeidung von Luftblasen in den entstehenden Kunststoffblöcken, wurden die Blöcke bei 600 mbar 10 Minuten lang in einer Unterdruckkammer behandelt. Es folgte die Aushärtung im -20 Grad Celsius kalten Gefrierschrank.

3.7.2 Schnitt- und Schlifftechnik

Im weiteren Verlauf wurden die fertigen Kunststoffblöcke wie in *Abb. 17* geviertelt und beschriftet.



————— Aufblockebene
 ————— Beginn der Schnitterstellung

Schnittführung und Aufblockebenen (Abb.17)

Danach wurden die Viertel, wie in Abb.17 abgebildet, auf einen planparallel Objektträger geklebt (Dreikomponentenkleber, Technovit 4000, Heraeus/Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts.), nicht allerdings ohne dass der Objektträger auf der zu beklebenden Seite angeschliffen wurde und auch alle seine Kanten abgeschliffen wurden.

Das frischgeklebte, aufgeblockte Viertel wurde planparallel geschliffen und anschließend auf die noch unbeklebte Seite ebenfalls ein angeschliffener Objektträger aufgebracht (Einkomponentenkleber, Technovit 7210 VLC, Heraeus/Kulzer GmbH, Wehrheim/Ts.), sodass ein Sandwich aus zwei Objektträgern und dem Präparat entstand.

Der nun angeklebte Objektträger wurde im weiteren Verlauf, zu dem Objektträger auf dem das Schnittpräparat verblieb. Das mit Einkomponentenkleber fixierte Präparat wurde zur Aushärtung 10 Minuten mit UV-Licht behandelt.

3.7.3 Sägen des Sandwiches

Das Sägen der Sandwiches fand mit der Exact MCP Säge statt, wobei es dabei von äußerster Wichtigkeit war, dass die Objektträger exakt parallel zueinander geklebt waren, da sonst möglicherweise unregelmäßige Schnitte entstanden wären, die die Messung des Lumendurchmessers verfälscht hätten. Die Fixierung des Sandwiches in der Säge erfolgte über eine Vakuumpumpe, um Schäden an den Objektträgern zu vermeiden. Jeder Schnitvorgang musste mit Wasser gekühlt werden, um eine Überhitzung des Systems zu verhindern.

Der Schneidevorgang fand unter immer gleichen Bedingungen statt (Geschwindigkeit, Temperatur, Schnittdruck und -dicke zum Präparat), um eine größtmögliche Vergleichbarkeit unter den Präparaten zu gewährleisten.

3.7.4 Schleifen des Präparates

Schlussendlich wurden die Präparate mit den Schleifpapieren der Stärken 1000, 2200 und 4000 (70 Umdrehungen in der Minute) in dieser Reihenfolge auf ca. 100µm herunter geschliffen und poliert, um eine Überlagerung durch Kratzspuren zu vermeiden.

Es erfolgte eine visuelle Kontrolle des Schliffes unter dem Mikroskop, ebenso wie eine genaue Kontrolle der Dicke durch eine Mikrometer-genaue Messung, die Werte der Ergebnisse lagen konstant zwischen 95 und 105 µm.

3.8 Färbung

Die Färbung der Präparate fand nach Giemsa statt (10 min H₂O₂, Aqua dest, dann 15 Minuten Giemsa (Verdünnung 1:40) und anschließend 1%ige Essigsäure).

Wenn nach Abschluss dieser Färbung das Farbergebnis für nicht ausreichend befunden wurde, ist ein erneuter Färbevorgang angestrengt worden.

3.8.1 Morphometrie

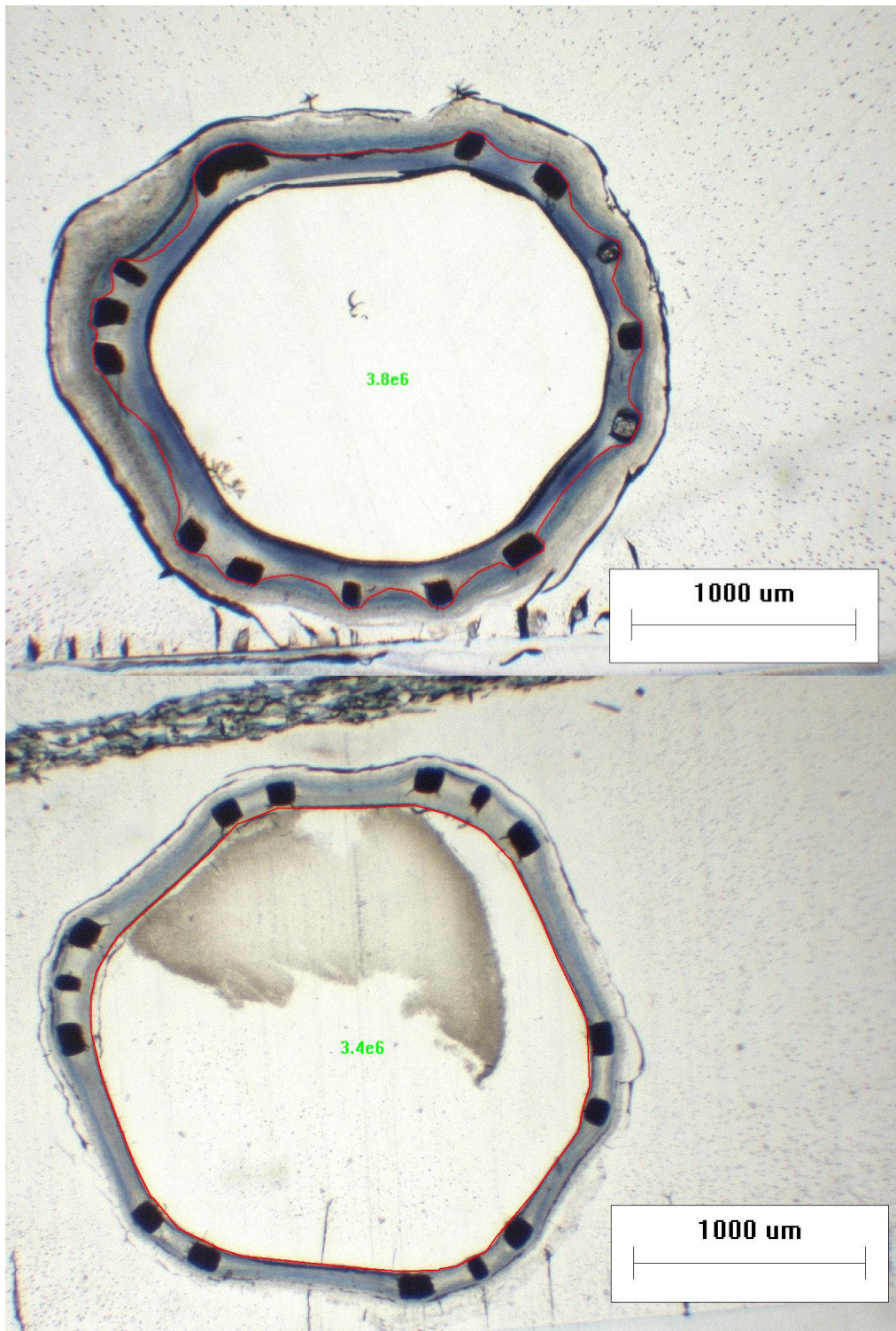
Die Quantifizierung der Intimaproliferation erfolgte mit Hilfe des Programms IMAGE PRO PLUS (6.0 Media Cybernetics, Inc., Silver Spring, USA). Das Prinzip der Auswertung bestand darin zwei Flächen auszumessen,

1. Zum Einen die Fläche, die von der Intima umrandet wird (*Abb.18*)
2. zum Anderen, die von der Neointima umgebene Fläche (*Abb. 19*).

Durch Bildung der Differenz konnte die Neointimabildung exakt berechnet werden. Die objektive Bestimmung der Fläche in μm^2 war durch die Kalibrierung des Systems auf μm gegeben.

Die Dicke der Stentstreben war bei allen Präparaten identisch, deswegen ist darauf verzichtet worden, die Fläche der Stentanschnitte von der Gesamtfläche der Intimaproliferation abzuziehen.

Die beiden folgenden Abbildungen illustrieren die Technik der Neointimaproliferationsmessung (*Abb.18 und 19*).



Messung der Neointimaproliferation (Abb.18 und 19)

In der folgenden Bilderreihe wurden die einzelnen Arbeitsschritte photographisch dokumentiert und zum besseren Verständnis erläutert (Abb. 20 – 28).

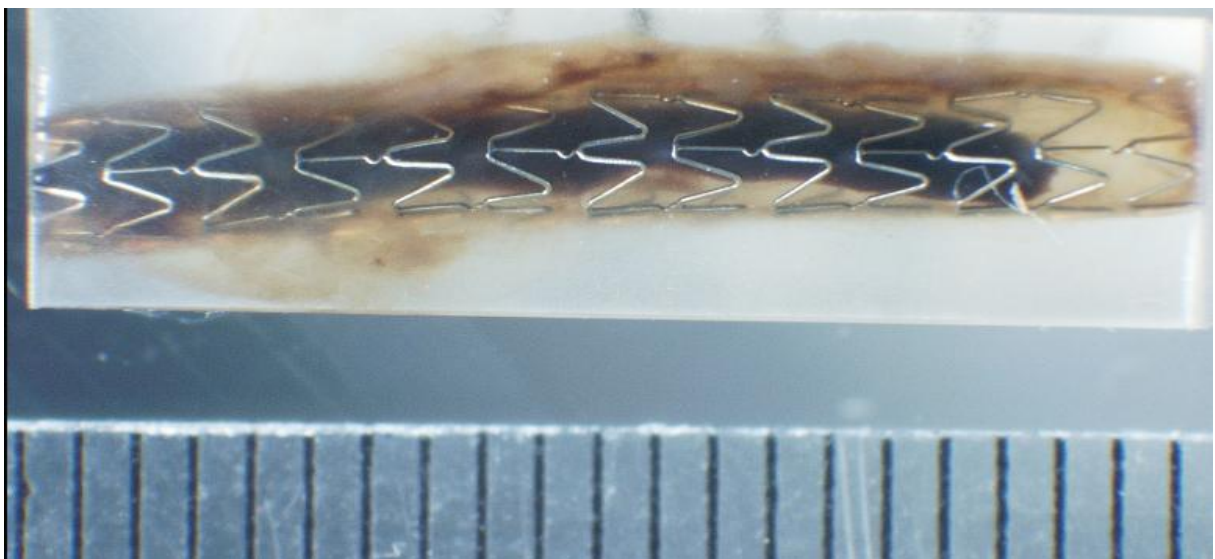


2 Wochen nach Induktion der Stenose durch den inflatierten Ballonkatheter (Abb.20)

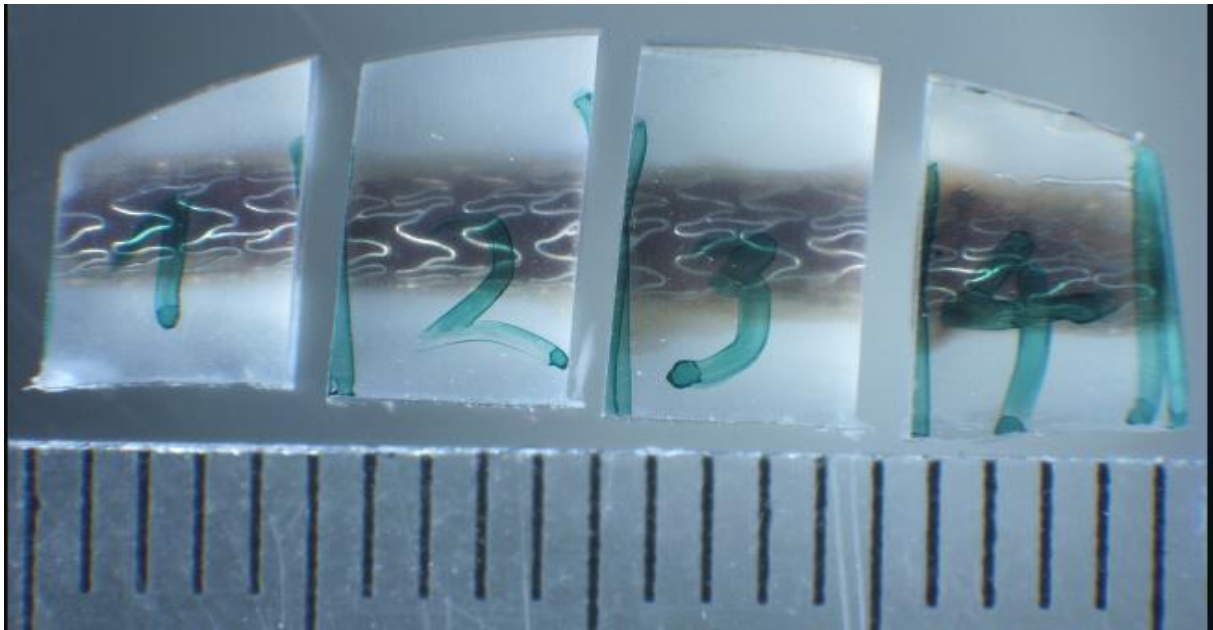
Die Pfeile deuten auf die Stellen an denen eine deutliche Stenosierung des Gefäßes zu erkennen ist.



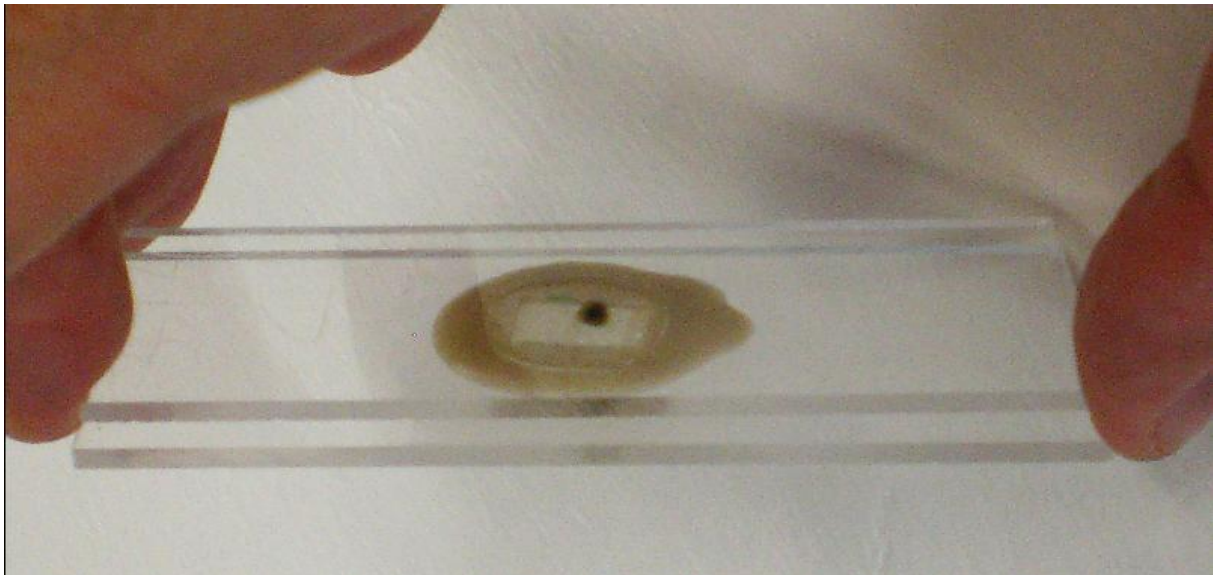
Zustand nach Stentimplantation beidseits in die Aa. iliacae communes (Abb.21)



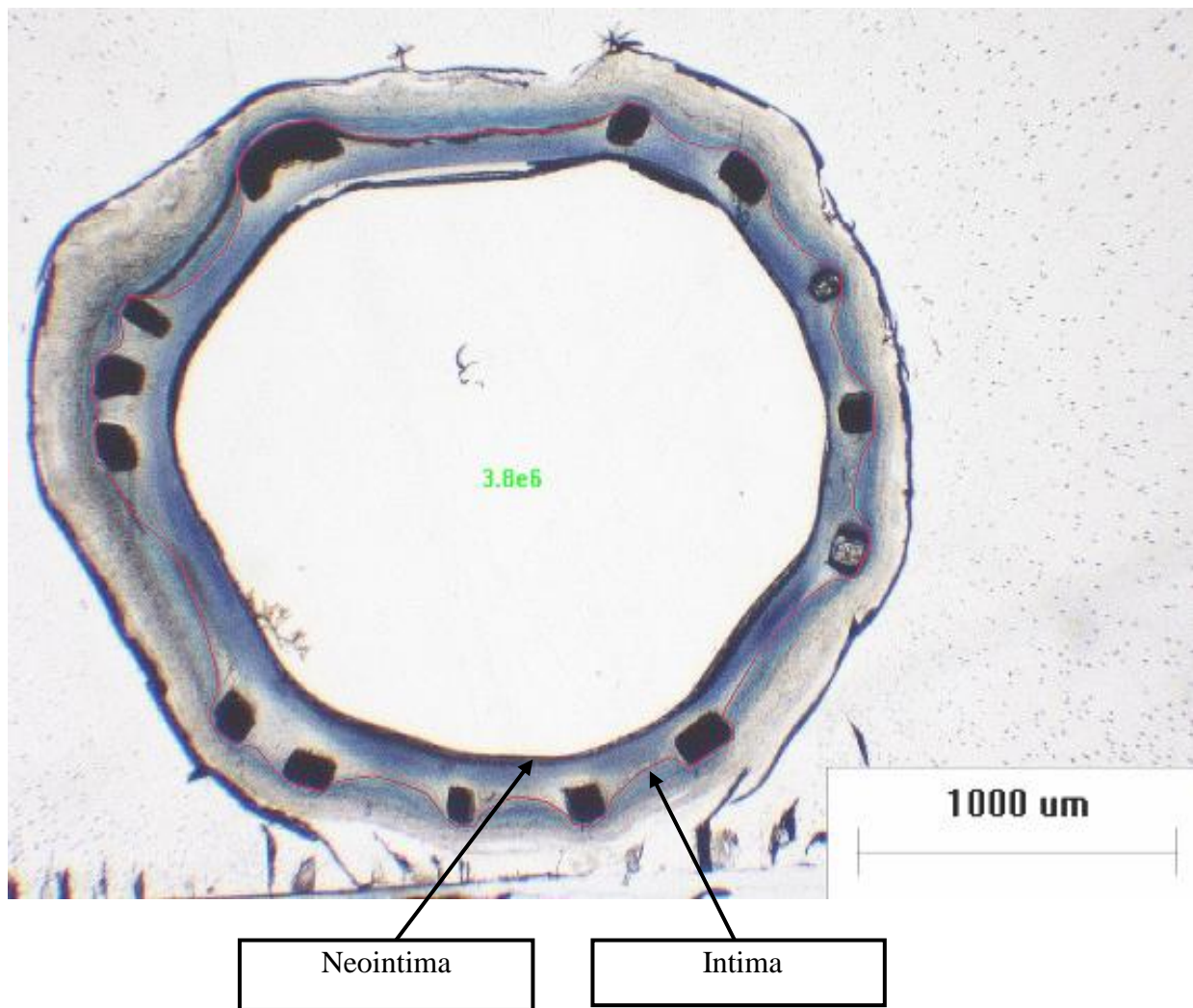
In Kunststoff gegossener Stent; Lineal zeigt Millimeterabstände (Abb.22)



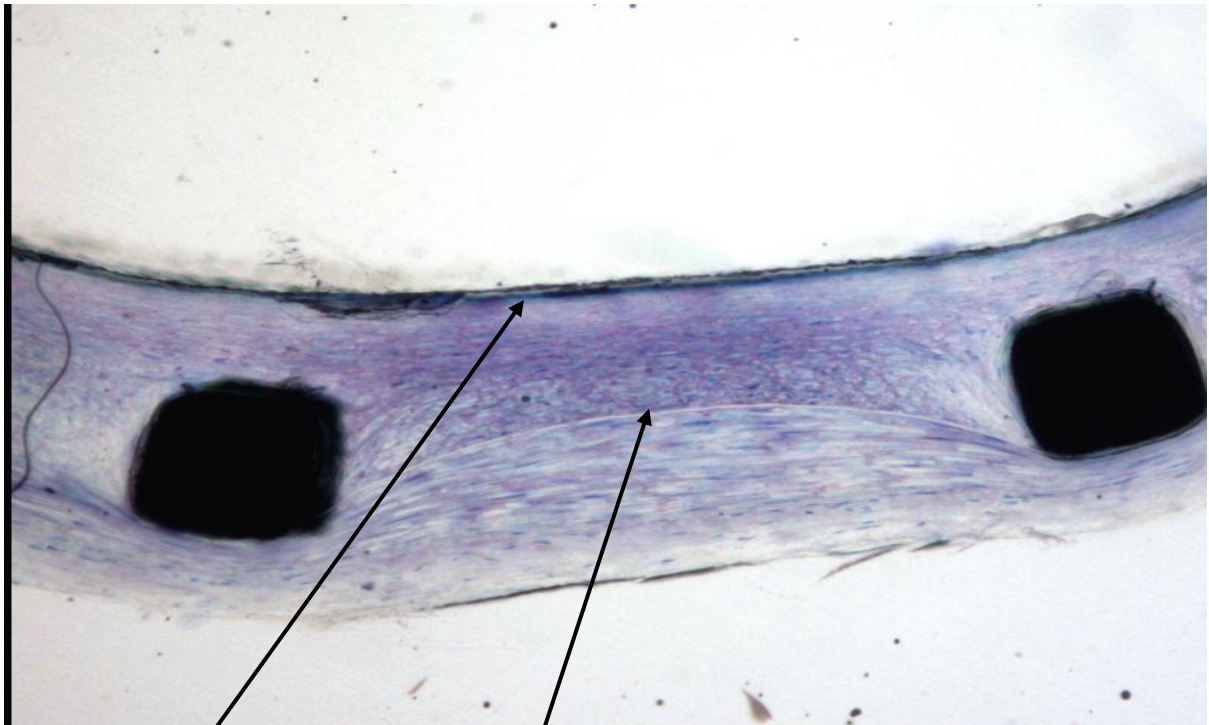
Schnittführung für das folgende Aufblocken (Abb.23)



planparalleler Sandwich (Abb.24)



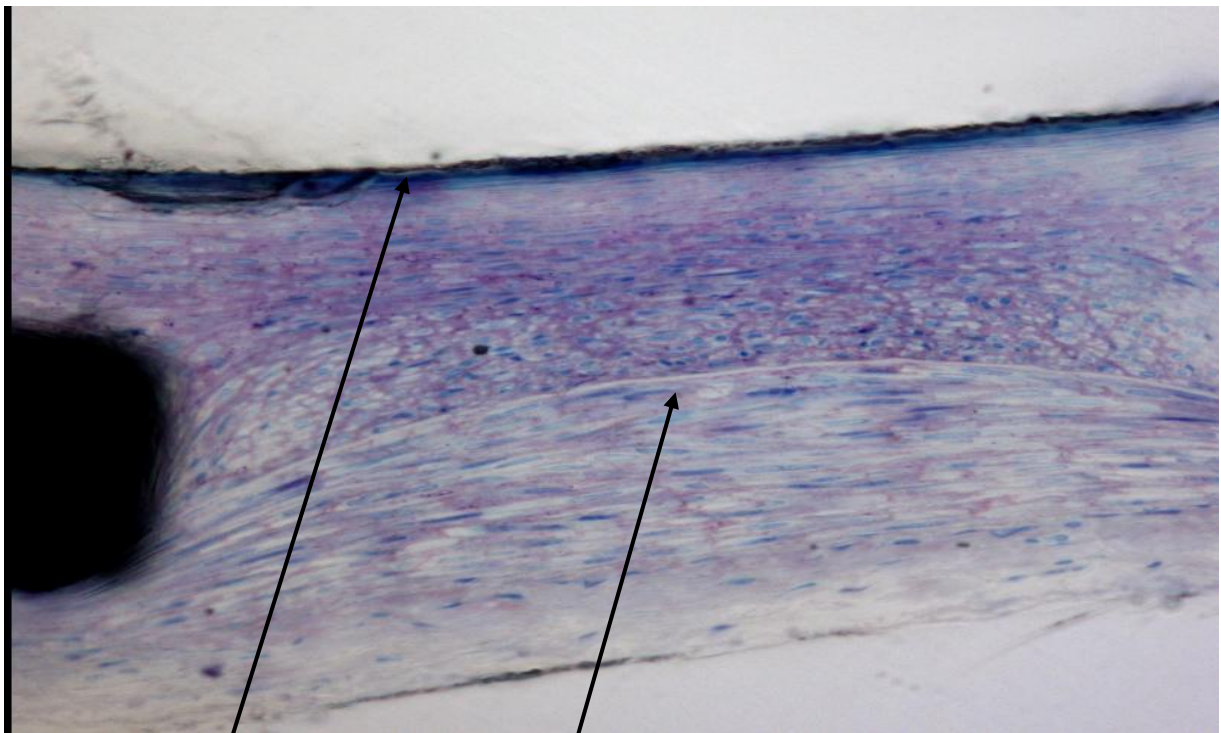
Übersichtsaufnahme nach Semidünnschnitt und Färbung (Abb.25)



Schnitt in 10-facher Vergrößerung (Abb.26)

Neointima

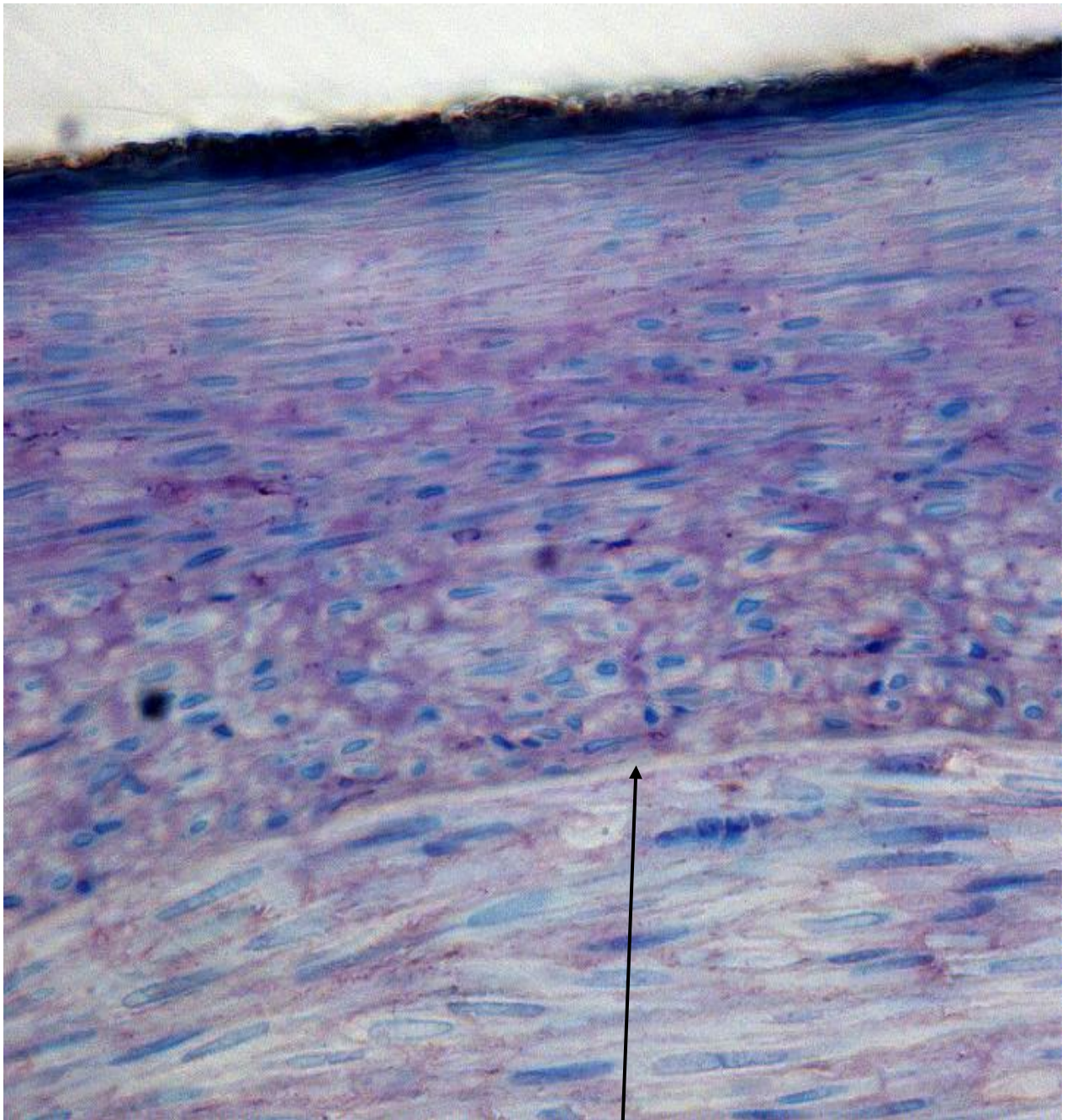
Intima



Schnitt in 20-facher Vergrößerung (Abb.27)

Neointima

Intima



Intimagrenzschicht

Schnitt in 40-facher Vergrößerung (Abb. 28)

3.9 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Statistikprogrammes (SPSS für Windows, Version 14). Die Daten wurden mit einer multivarianten Analyse (MANOVA) miteinander verglichen. Mit dem Fisher t-Test wurden weitere Untersuchungen zu den Unterschieden zwischen den Mittelwerten der verschiedenen Gruppen gemacht. Als statistisch signifikant wurden Werte von $p < 0,05$ angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Auswertung der Ergebnisse

Die Bewertung der Ergebnisse dieser Studie soll mit den prozeduralen Limitationen und möglichen Erklärungs- oder Verbesserungsvorschlägen beginnen.

Im Verlauf der Datenerhebung ist ein Tier verstorben (*Nr. 30*). Das Tier verstarb nach dem ersten invasiven Eingriff, der Induktion der Stenose. Gründe für das Versterben dieses einen Tieres könnten Unverträglichkeit der Narkose, Infektion und Sepsis, die Cholesterindiät, ein Lebersversagen oder auch prozedurale Komplikationen wie Gefäßperforation inklusive Blutung gewesen sein. Dieses Tier ging, da es keine Stentimplantation erfahren hat und damit die Ergebnisse nicht verfälscht, nicht in die statistische Auswertung ein.

In einem Tier kam im Rahmen der Katheterpassage im Aortenbogen zu einer Dislokation des auf dem Ballon montierten Stents. Dieser Stent konnte nicht wieder aufgefunden werden und wurde deswegen ebenfalls nicht mit ausgewertet.

Alle anderen Präparate wurden, wie oben beschrieben, eingebettet und geschnitten. Pro Stent wurden 12 Schnitte angefertigt (*Abb. 17*), die alle mikroskopisch kalibriert ausgemessen wurden. In einigen wenigen Ausnahmen gab es aufgrund schnitttechnischer Schwierigkeiten nur 11 Schnitte.

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab einen deutlichen Unterschied der Entwicklung von Neointimaproliferation in der Betrachtung über den gesamten Stent zu Gunsten des mit Rapamycin (+ Camouflage[®] Nanocoating) beschichteten Stents.

Im Durchschnitt betrug die Neointimaproliferation des Camouflage[®] Nanocoating-Stents 878,3 mm² pro Schnitt, während die Neointimaproliferation des Rapamycinstents (+ Camouflage[®] Nanocoating) nur 763,2 mm² pro Schnitt betrug. Der p-Wert beträgt dementsprechend 0.0088; damit kann das Ergebnis, dass der Rapamycinstent (+ Camouflage[®] Nanocoating) weniger Neointimaproliferation verursacht als der zu vergleichende Camouflage[®] Nanocoating-Stents als signifikant angenommen werden.

Weiterhin wurden folgende Parameter verglichen:

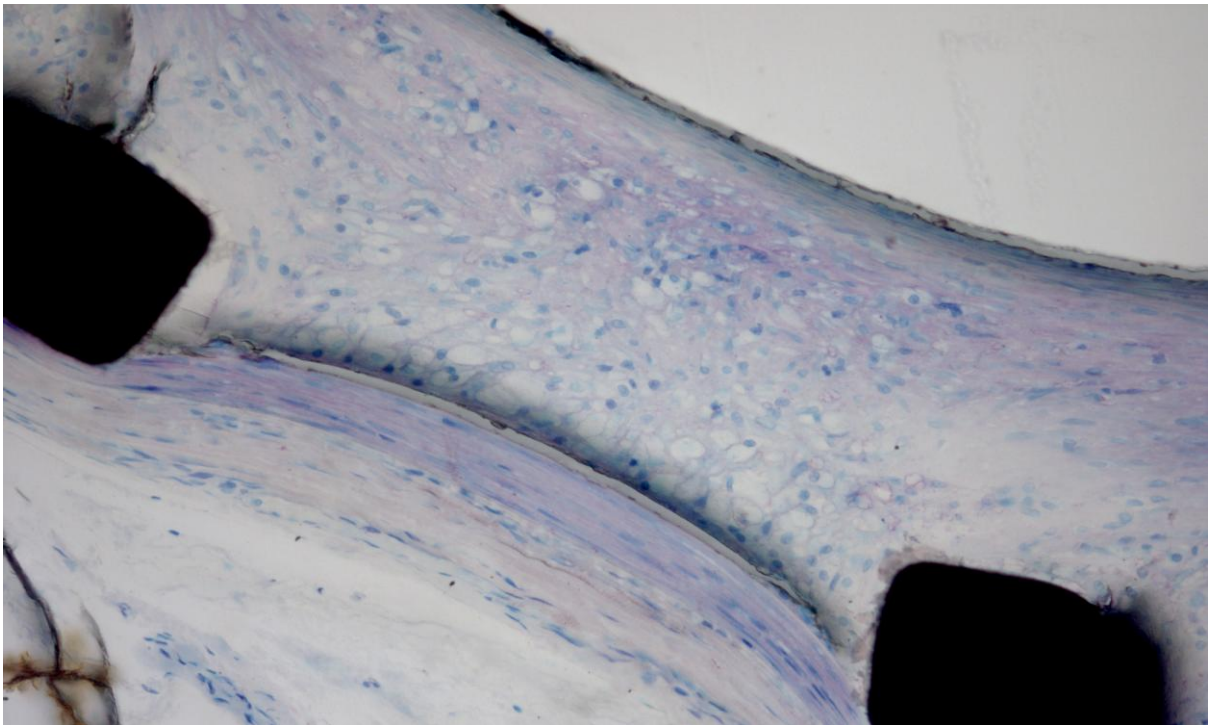
Die Differenzierung der Neointimaproliferation an den Stentenden und in der Stentmitte wurde vorerst für die verschiedenen Gruppen gesondert betrachtet. Grundsätzlich kann man sagen, dass die Proliferation sowohl im Camouflage[®]-Stent als auch im Rapamycinstent (+ Camouflage[®] Nanocoating) an den Stentenden größer ist als in der Stentmitte. Die Ergebnisse für beide Stents waren hierbei signifikant mit einem p-Wert von unter 0,05 signifikant.

Wenn man nun die absoluten Zahlen der Proliferation an den Stentenden in beiden Stents miteinander vergleicht, kann man eine signifikant höhere Intimaproliferation an den Stentenden in der Gruppe der Camouflage[®]-Stents feststellen.

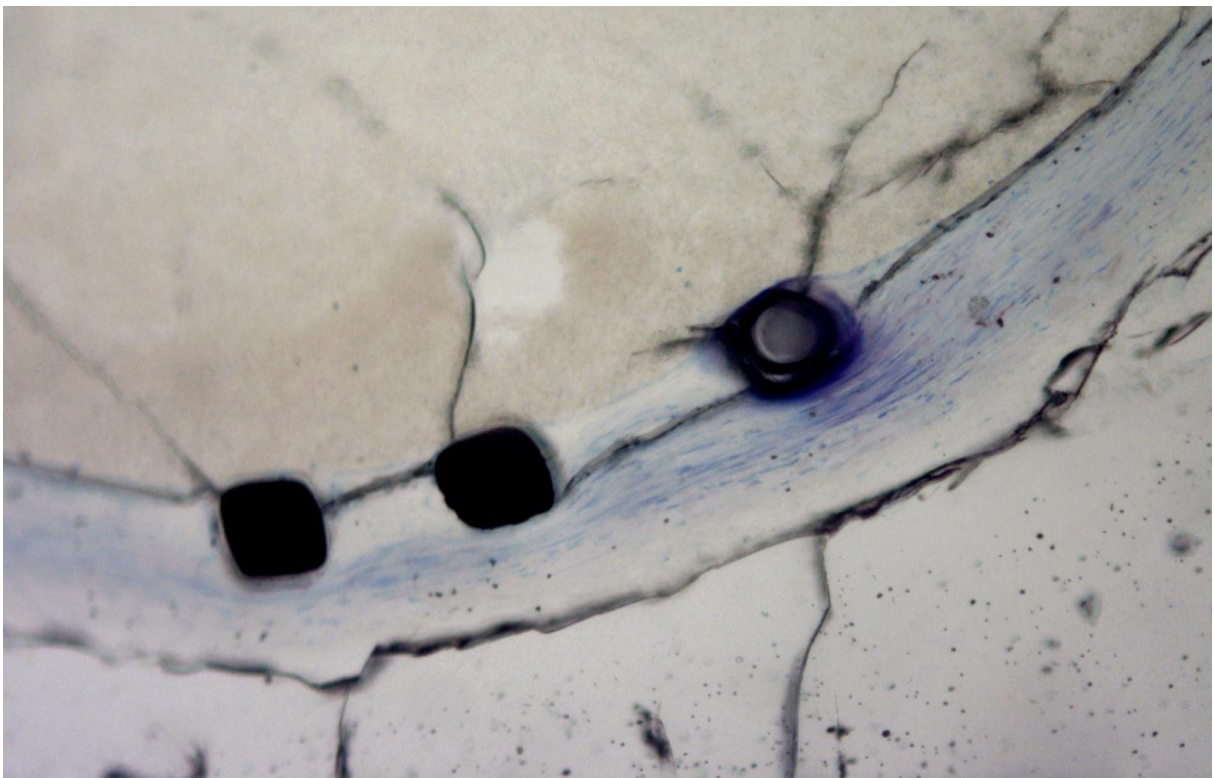
Im Vergleich dazu war die Proliferation in den Stentmitten in der Gruppe der Rapamycinstents (+ Camouflage[®] Nanocoating) erhöht. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant.

Eine weitere mikroskopische Betrachtung der Schnittpräparate zeigte eine relativ kontinuierliche endotheliale Bedeckung der Stentstreben mit feinem Endothel in der Rapamycin-Gruppe. Es waren „nackte“ Stentstreben in 26,89% (32/119) der Schnitte und komplette Überwucherungen in 3,361% (4/119) der Schnitten zu finden.

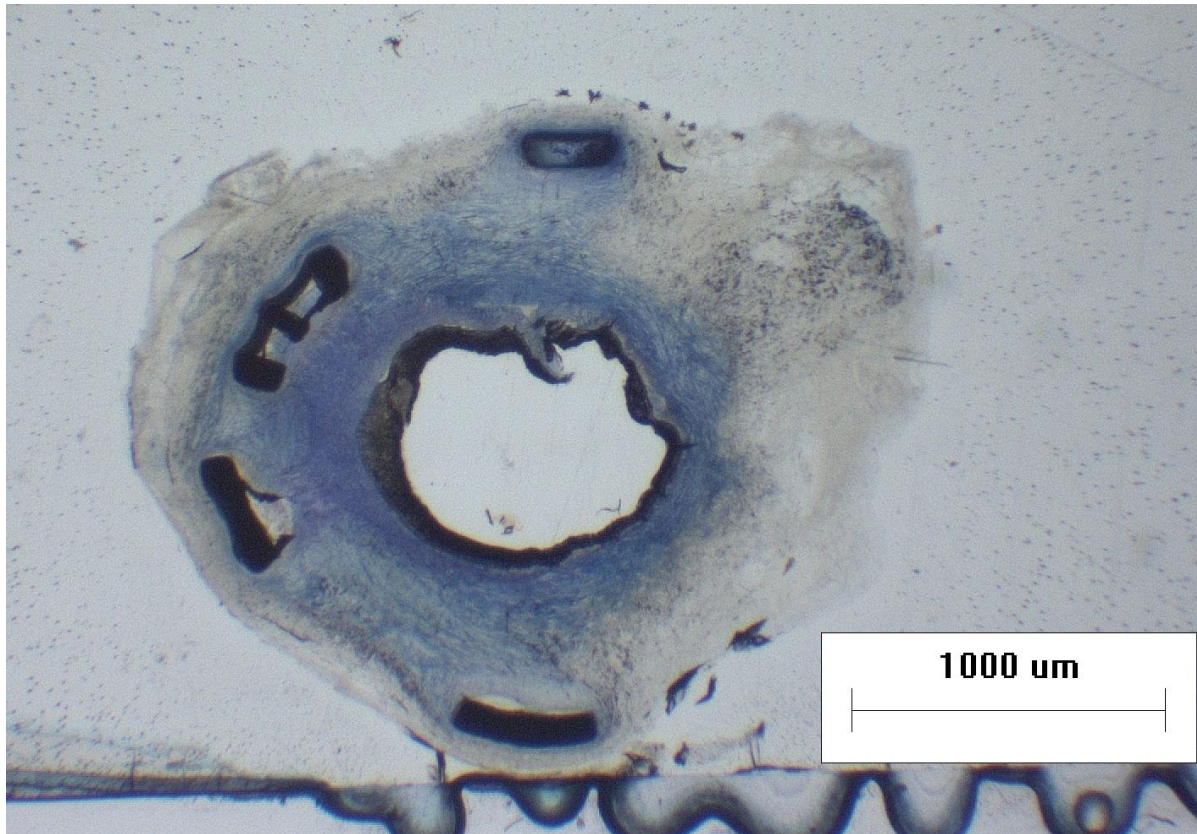
Während es in der Camouflage[®]-Gruppe mit 11,66% (7/60) häufiger zu Überwucherungen oder zum völligen Freiliegen in 41,66% (25/60) der Stentstreben kam (*Abb.29 – 31*).



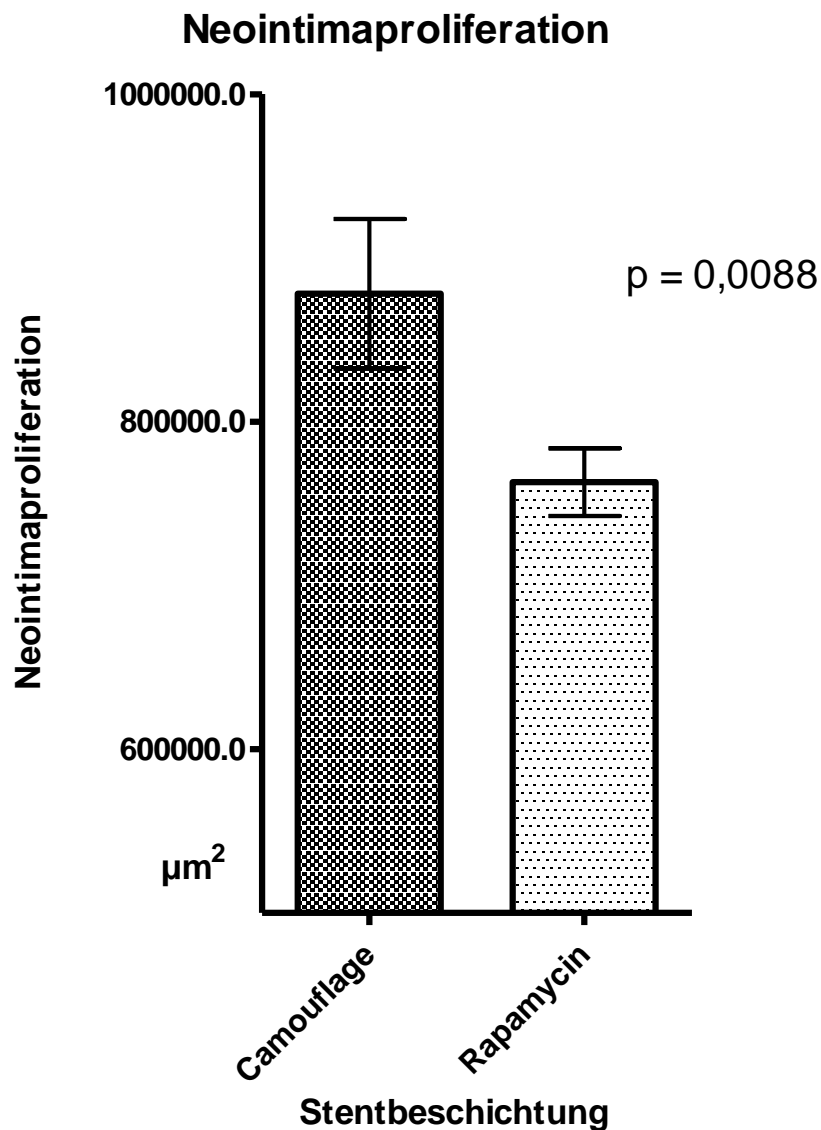
Beispiel für gute endotheliale Coverage (Abb.29)



Beispiel für schlechte endotheliale Coverage (Abb. 30)



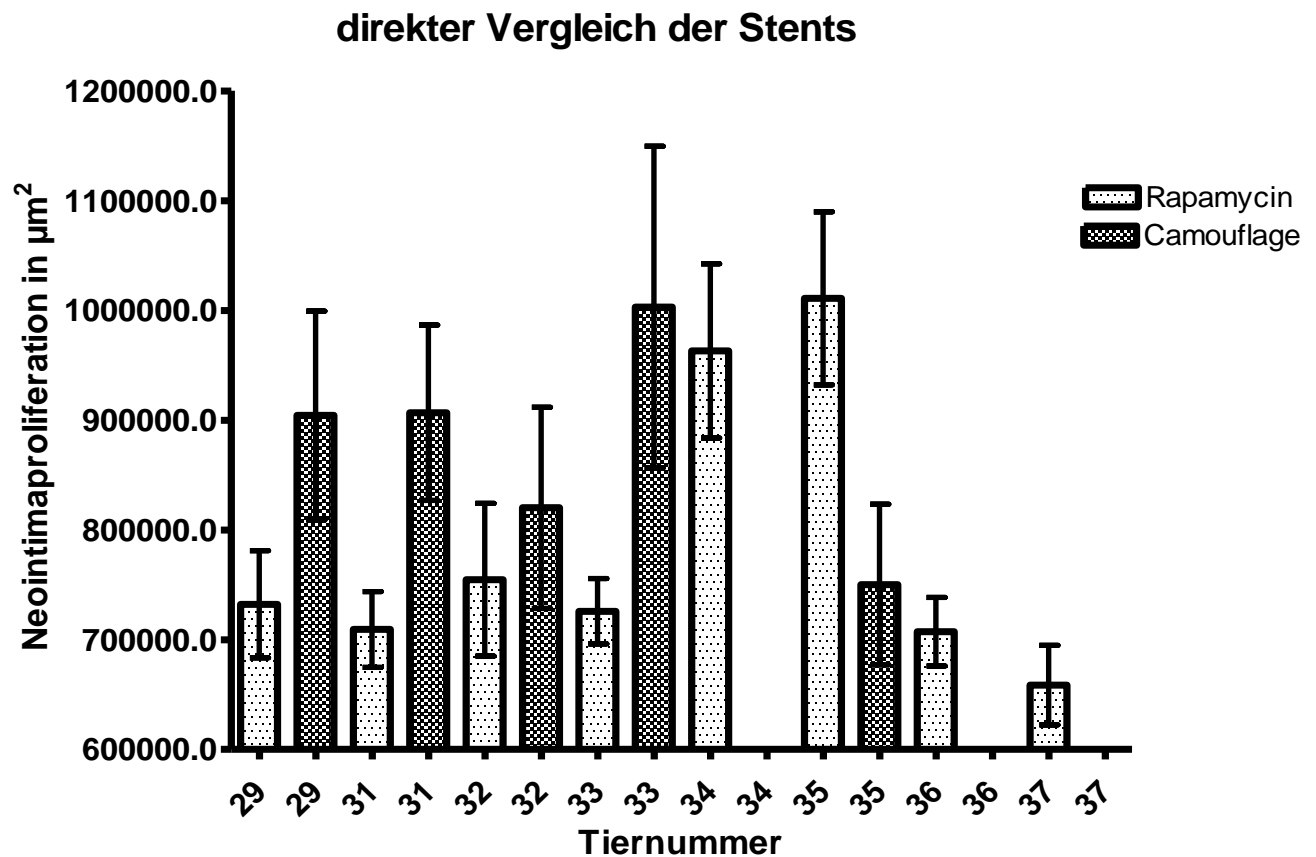
Beispiel für Überwucherung des Stents (Abb.31)



Neointimaproliferation: Camouflage[®] vs. Rapamycin (Abb.32)

Diese Graphik (Abb.32) zeigt die Ergebnisse nach dem Vergleich der Neointimaproliferation zwischen dem Rapamycinstent (+ Camouflage[®] Nanocoating) und dem zu vergleichenden Camouflage[®]-Stent. Gemessen wurde die durchschnittliche Proliferation über die gesamte Länge des Stents.

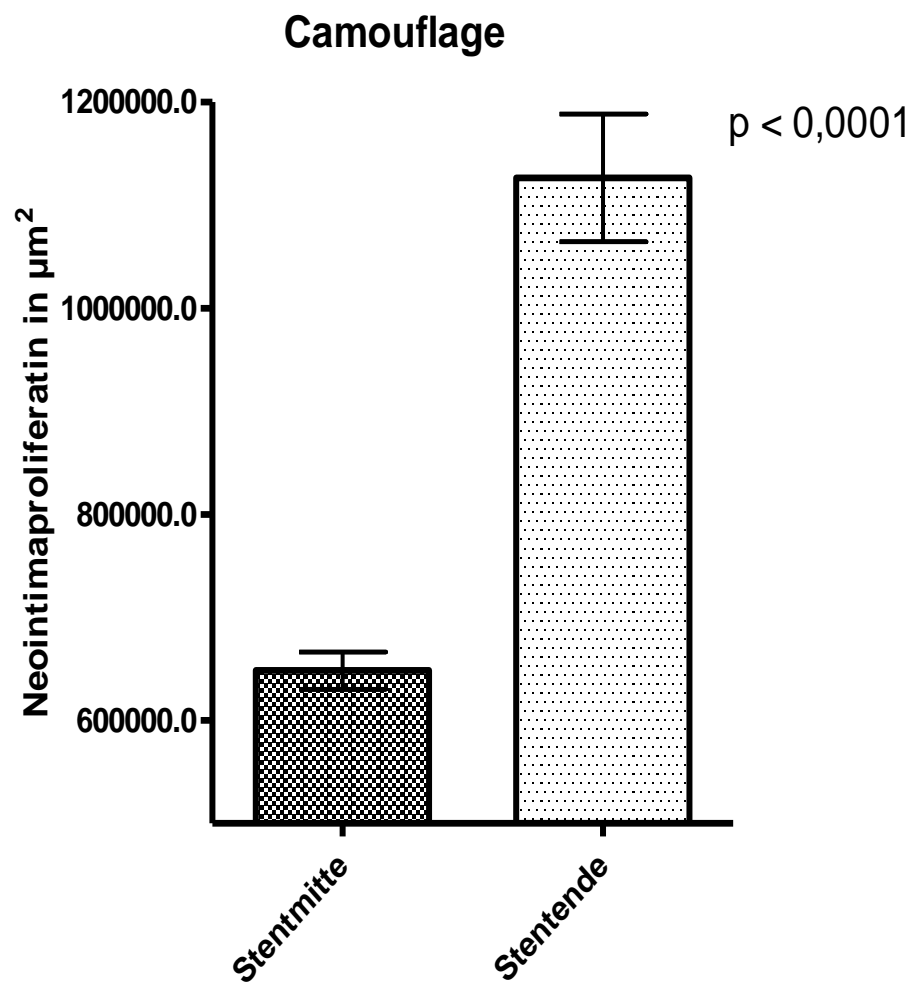
Der p-Wert von 0.0088 zeigt einen signifikanten Unterschied in der Neointimaproliferation zu Gunsten des Rapamycin-Stents.



Vergleich von Camouflage[®] und Rapamycin, einzelne Tiere (Abb.33)

Diese Graphik (Abb. 33) zeigt die detaillierte Aufschlüsselung der einzelnen Tiere. Es wurden immer zwei Stents implantiert, einen in jede Iliacal-Arterie.

Ein Stent ging verloren (Tier 34) und in zwei Tieren (36 und 37) wurde auf beiden Seiten der Rapamycin-Stent eingesetzt. Dies erklärt die Einzelbalken bei Versuchstier 34, 36 und 37. Es sind relativ konstant erhöhte Werte der Intimaproliferation bei den Camouflage[®]-Stents im Vergleich zur Rapamycingruppe erkennen.

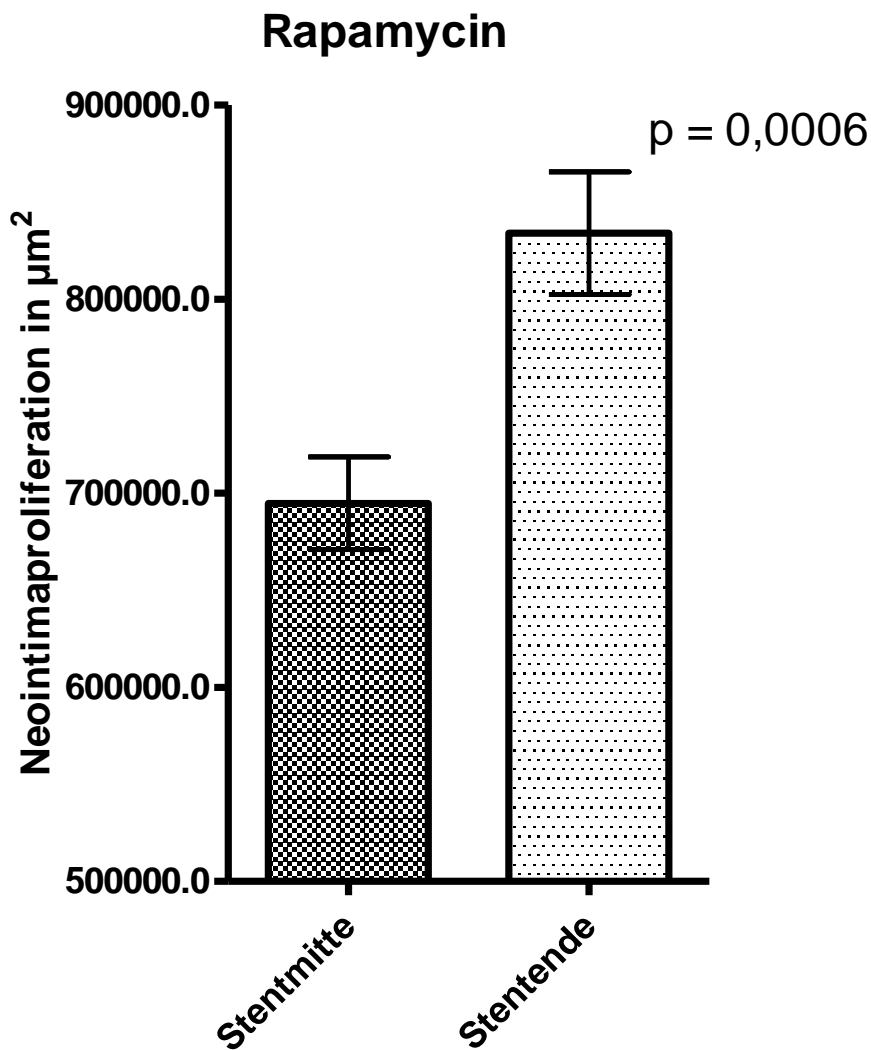


Neointimaproliferation Stentende vs. Stentmitte, Camouflage® (Abb.34)

Eine weitere Betrachtung, die anhand der vorliegenden Ergebnisse vorgenommen werden konnte, ist der Vergleich der Neointimaproliferation am Stentende und in der Stentmitte (Abb.34).

Auch hier ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Der Camouflage®-Stent zeigt eine deutlich höhere Neointimaproliferation an den Stentenden als in der Stentmitte.

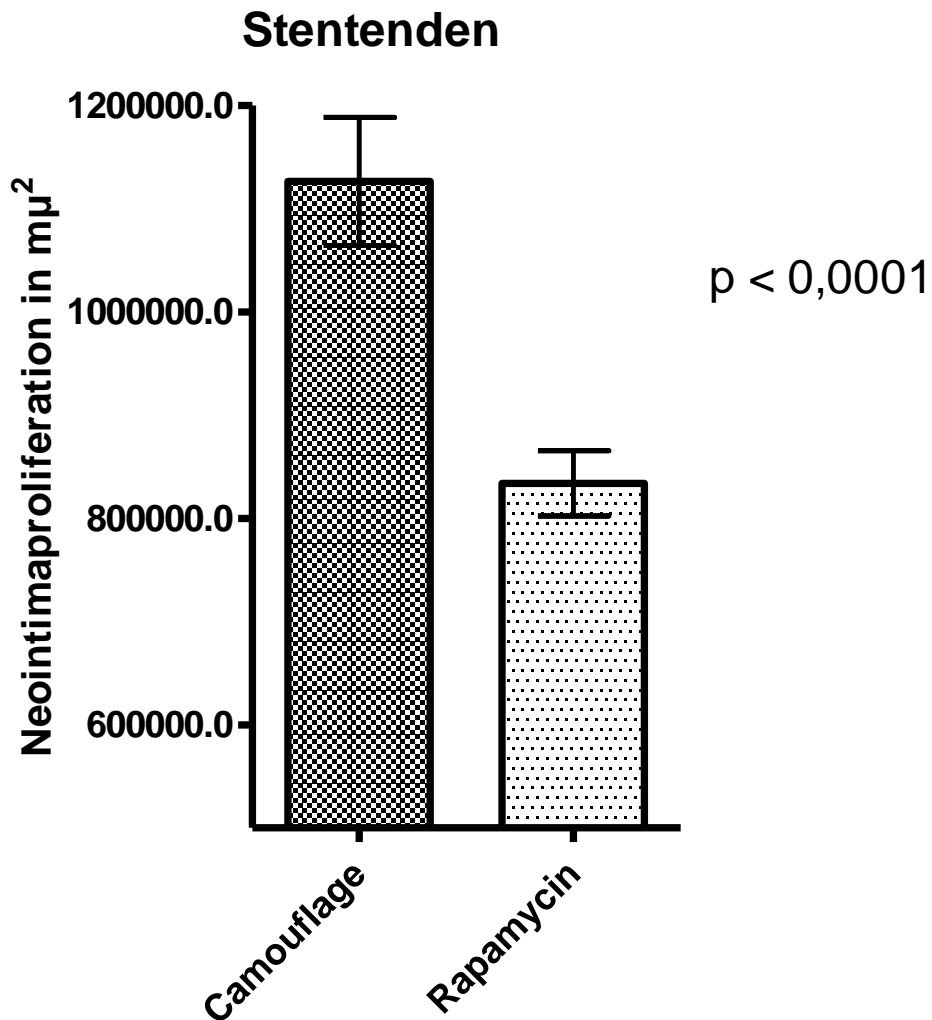
Es zeigt sich hier ein sogenannter Randeffekt.



Neointima proliferation Stentende vs. Stentmitte, Rapamycin (Abb.35)

Im Vergleich dazu ist auch beim Rapamycin-Stent ein Unterschied zwischen dem Stentende und der Stentmitte festzustellen. Der p-Wert liegt unter 0,05, sodass auch dieses Ergebnis als statistisch signifikant gewertet werden kann (Abb. 35).

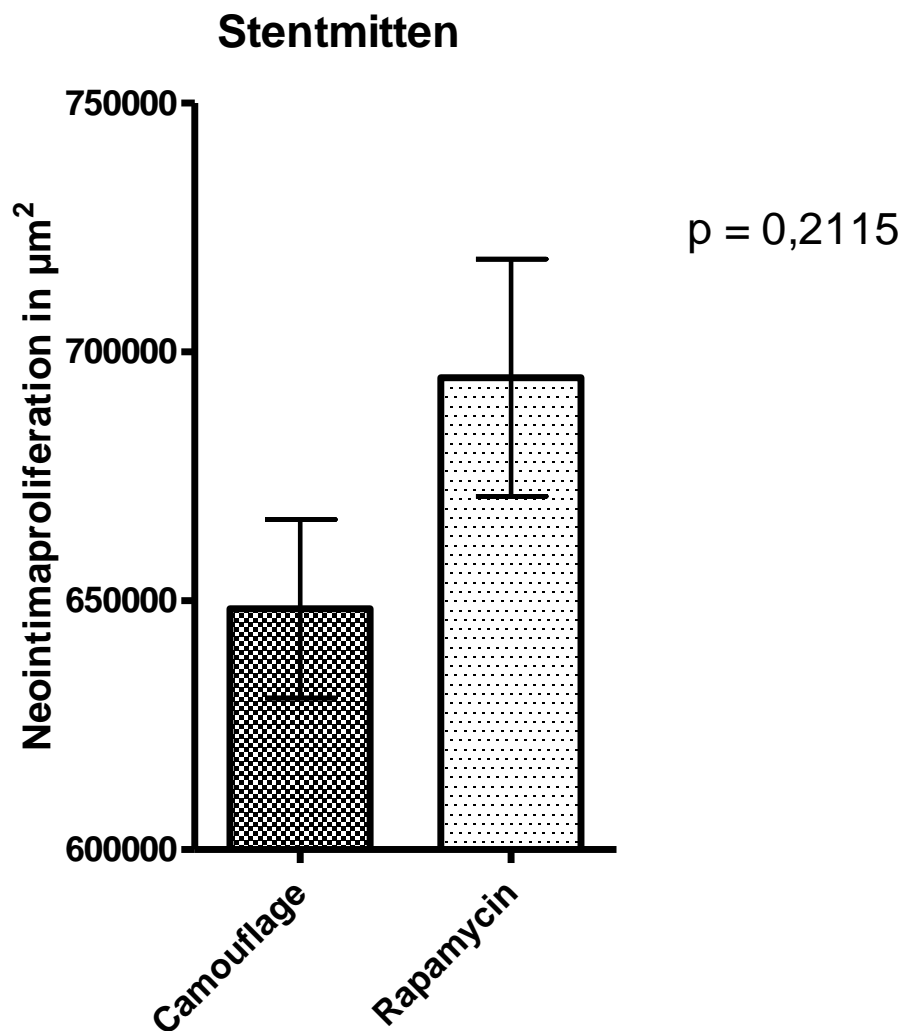
Beide Stents führen zu einer signifikanten Randstenose im Vergleich zur Stentmitte. Der p-Wert bei Verwendung des Camouflage[®]-Stents war allerdings um den Faktor 6 kleiner, dieses Ergebnis ist also als hochsignifikant zu werten.



Neointima proliferation der Stentenden: Camouflage[®] vs. Rapamycin (Abb.36)

Vergleicht man nun die Stentenden von Rapamycin- und Camouflage[®]-Stent miteinander, fällt auf, dass der Camouflage[®]-Stent an den Stentenden eine deutlich größere Neointima proliferation aufweist (Abb. 36).

Der p-Wert liegt in diesem Falle unter 0,0001 und damit ist auch dieses Ergebnis als statistisch relevant zu werten.



Neointimal proliferation der Stentmitten: Camouflage[®] vs. Rapamycin (Abb.37)

In der Betrachtung der Stentmitten ergab sich eine Überlegenheit des Camouflage[®]-Stents.

Der p-Wert liegt allerdings mit 0,2115 im nicht-signifikanten Bereich. Aus den Ergebnissen dieser Studie folgt kein signifikanter Unterschied der Neointimalproliferation innerhalb der Stentmitten des Rapamycin (+ Camouflage[®] Nanocoating) und dem Camouflage[®] Stent (Abb.37).

Es bedürfte allerdings weiterer Untersuchungen, um eine Aussage zur allgemeinen Gültigkeit an dieser Stelle machen zu können.

5. Diskussion

5.1 Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit bestehender Literatur

In der Literatur wird die Effektivität von DES anhand angiographisch messbarer Parameter wie LLL und Grad der Stenose zur Quantifizierung der klinischen Effektivität gemessen (Popma and Almonacid, 2009).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Beschichtung des Stents mit Sirolimus (+ Camouflage® Nanocoating) im Verlauf eine geringere Neointimaprolieration aufweist, als der zu vergleichende Camouflage®-Stent. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Neointimadicke. Warum die Neointimaprolieration innerhalb des Rapamycin (+ Camouflage® Nanocoating) Stents bei den Tieren 34 und 35 überraschend hoch waren, ist schwierig zu ermitteln. Es könnte aber unter anderem an einer lokalen Entzündungsreaktion gelegen haben.

Die Intimaprolieration war in der Gruppe der mit Sirolimus beschichteten Stents signifikant geringer, sodass die aus vorhergegangenen Studien zu erwartende Restenosereduktion durch den DES auch in dieser Studie nachzuweisen war.

Die Gründe für die geringere Neointimabildung sind vermutlich die Verwendung des Wirkstoffes Rapamycin, der durch seine immunsuppressiven und antimitogenen Eigenschaften eine überschießende Gewebeproliferation und -entzündung verhindert und damit die Menge des hypertrophen Gewebes nach Abschluss der Einheilung gering gehalten wird, ohne aber die Proliferation des Gewebes so sehr zu hemmen, dass keine endotheliale Heilung mehr stattfinden kann.

Der Grund für die gute Biokompatibilität und die gute Einheilung, erkennbar durch die regelmäßige Endothelschicht luminal der Stentstreben, liegt vermutlich darin begründet, dass nach Abgabe des Medikaments eine dauerhafte Beschichtung mit dem Camouflage® Nanocoating auf dem Stent verbleibt. Die molekulare Mimikry führt dazu, dass es zu wenig Irritation der Gefäßwand kommt und damit die Grundvoraussetzungen für eine funktionell gute und schnelle Heilung gegeben sind.

Es gibt nur zwei medline gelistete Studien, die den von uns verwandten Camouflage® Stent ebenfalls getestet haben.

Erstens eine Studie aus Argentinien, die diesen Stent in der Therapie von kardialen Hochrisikopatienten für Thrombosen getestet hat. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die

Anwendung des Stents MACE und Stentthrombosen betreffend sicher war (2% starben an Herzversagen, 4% MI, 8,9% TRL, 15,3% MACE, es gab keine Stentthrombosen und keine sonographisch nachweisbare Malapposition) (Perez et al., 2009).

Zweitens ebenfalls eine Studie aus Deutschland, die den Camouflage®-Stent auf die Sicherheit in der Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt getestet hat. Es handelt sich hierbei um eine single-center Studie mit 67 Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt (56,7% STEMI und 43,3% NSTEMI) erlitten hatten und mit dem genannten Stent behandelt wurden. Auch hier ergaben sich gute Resultate für den passiv beschichteten Stent (4,5% Tote, 4,5% Gefäßverschlüsse, 7,5% TVR) (Ozbek et al., 2008).

Ein direkter Vergleich zwischen dem Camouflage®-Stent und einem DES existieren bis dato nicht.

Auffällig in der mikroskopischen Betrachtung der Schnittpräparate war, dass die mit Sirolimus beschichteten Stents häufiger mit einer feinen Endothelschicht bedeckt waren („neointimal coverage“), während in der Gruppe der Camouflage®-Stents die Stentstreben häufiger entweder überwuchert waren oder völlig freilagen, was hämodynamisch zu einem erheblich vergrößerten Thromboserisiko führt. Die Rate der freiliegenden Stentstreben war mit 26,89% in der Rapamycingruppe deutlich niedriger als in der Camouflagegruppe mit 41,66%.

Für eine Stentthrombose gab es in der Rapamycin-beschichteten Gruppe wie auch in der Camouflagegruppe, angiographisch keinen Anhalt. Die Zahl der Überwucherungen allerdings war in der Rapamycin-Gruppe mit 3,361% gegenüber 11,6% bei den Camouflage®-beschichteten Stents signifikant geringer; dies weist möglicherweise auf eine bessere Biokompatibilität des Rapamycin aufgrund seiner proliferationshemmenden Eigenschaften hin.

Trotz aller Erfolge gibt es immer noch einige Punkte, die in der Stententwicklung Anlass zur Forschung und Weiterentwicklung bieten. So zum Beispiel besteht immer wieder der Verdacht, dass die Neointimaproliferation an den Stentenden, der sogenannte Randeffect, zu Wiederverschlüssen führt. Normalerweise ist die Verteilung der Neointimaproliferation innerhalb des Stents relativ regelmäßig (Hoffmann et al., 1996, Kearney et al., 1997, Kornowski et al., 1998), dennoch kann sie auch sehr fokal auftreten.

Valgimigli et al. fanden heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied im Ausmaß der Randrestenosen zwischen DES und BMS gibt (Valgimigli et al., 2005a). In SIRIUS (SES) war am proximalen Ende die Restenoserate nicht höher als in der Kontrollgruppe, aber sie war auch nicht signifikant niedriger. Auch der TAXUS[®]-Stent (PES) zeigte am proximalen Stentende hinsichtlich der Restenoserate keinen signifikanten Unterschied. Der empfindlichere Parameter LLL hingegen konnte von beiden Stents reduziert werden (Silber, 2004). Ebenso waren in ASPECT (PES) und RAVEL (SES) keine Randeffekte beobachtet worden (Serruys et al., 2002, Hong et al., 2003).

In der E-SIRIUS Studie hat der Cypher[®]-Stent auch am proximalen Ende eine signifikante Restenosereduktion erzielen können (von 8,8% auf 2,1 %). Diese Tatsache wurde mit dem im Vergleich zur Stenosenlänge längeren behandelten Bereich erklärt.

Dieser Therapieansatz adressierte den Verdacht, dass die fehlende Wirkung der DES auf die Restenoserate am proximalen Stentende in den Studien TAXUS-IV und SIRIUS unter anderem auf die in den USA gängige Methode der Stentimplantation mit Nachdilatation des proximalen Endes mit dem Stentballon zurückzuführen ist. Dies erklärte weiterhin die, im Vergleich zu SIRIUS, niedrigeren Restenoseraten an den Stentenden in E-SIRIUS und C-SIRIUS mit 2,1% am proximalen Ende und 1,3 % am distalen Stentrand (Schofer et al., 2003).

In dieser Studie wurde sowohl für den Sirolimus (+ Camouflage[®] Nanocoating) als auch für den Camouflage[®]-Stent eine signifikant höhere Neointimaproliferation an den Stentenden gezeigt. Dies fand eine chinesische Studie 2009 ebenfalls heraus. Sie zeigte, dass das negative remodeling an den Stentenden in beiden getesteten DES-Gruppen bestand: Die mit PES behandelten Patienten zeigten hierbei eine weniger effektive Inhibition der Plaquebildung im ersten Millimeter proximal des Stents gegenüber SES (Chen et al., 2009).

Die vorliegende Studie stützt die Ergebnisse von Chen et al. Es konnte im Gegensatz zu bereits bestehenden Studien eine signifikant größere Intimaproliferation an den Stentenden der Camouflage[®]-Stents im Vergleich zur Stentmitte nachgewiesen werden; ebenso waren die Ergebnisse des zusätzlich mit Rapamycin beschichteten Stents diesbezüglich signifikant.

Ein weiterer Aspekt, der sich durch die vorliegenden Daten vergleichen ließ, war die Neointimaproliferation an den Stentenden der Rapamycin- und Camouflage[®]-Stents. Im

Ergebnis war die Proliferation in der Gruppe der Camouflage®-Stents signifikant höher. Der Vergleich der Neointimaproliferation über den Stentmitten beider Stents war nicht signifikant. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Beschichtung mit Rapamycin + Camouflage® Nanocoating im Vergleich mit der ausschließlich passiven Camouflage®-Beschichtung eine Restenosebildung insbesondere an den Stentenden besser hemmt. Die Camouflage® Nanocoating-Beschichtung ohne pharmakologisch wirksame Beschichtung zeigte weniger gute Ergebnisse. Gründe dafür sind die immunsuppressiven und antimitogenen Eigenschaften des Rapamycins, das sowohl eine Entzündungs- und Immunreaktion als auch eine überschießende Intimaproliferation unterbindet.

Bezüglich der Länge der notwendigen antikoagulativen Therapie lässt sich folgendes auf Basis der vorliegenden Studie vermuten: Durch die Kombination des Wirkstoffes Rapamycin und dem Camouflage® Nano Coating scheint die Einheilung des Stents schneller und effizienter von Statten zu gehen. Die Entzündungsreaktion schien durch das Pharmakon gering gehalten zu werden und die Biokompatibilität ist durch die Beschichtung mit der synthetischen Glykokalix verbessert worden. Diese Tatsache lässt darüber spekulieren, ob in der Nachbehandlung möglicherweise eine Verkürzung oder Herunterdosierung der bei herkömmlichen Stents unbedingt notwendigen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie möglich ist. Weitere Studien werden diese Punkte gezielt evaluieren müssen.

Weiterhin stellt sich die Frage nach Langzeiterfolgen vor allem im Hinblick auf Spätthrombosen.

Den DES wird immer wieder vorgeworfen zwar eine signifikante Senkung der in-Stent Restenosen zu erzielen, nicht aber in der Lage zu sein Thrombosen im Langzeitverlauf zu reduzieren.

Stentthrombosen traten in ca. 1% der Patienten im ersten Jahr trotz antikoagulativer Therapie auf. Die Mortalität und Inzidenz von MI ist bei off-label Verwendung höher (Win et al., 2007, Marroquin et al., 2008). Eine andere Studie aus 2009 kam zu dem Ergebnis, dass nach Evaluation von 1050 Patienten mit off-label Indikationen, die entweder SES oder PES Stents implantiert bekamen, nach 3 Jahren kein Unterschied im Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bestand, während die Raten von MI und LST in der PES-Gruppe etwas erhöht waren (Ruperto et al., 2009).

Hierzu wäre eine vergleichende Studie zur on- und off-label Verwendung von DES hilfreich, denn ca. 60% der in den Staaten implantierten Stents entfallen auf die Gruppe der off-label Verwendungen (Farb and Boam, 2007).

Das Risiko der SES Spätthrombosen wird vermutlich durch das verringerte Risiko der Restenose und Reintervention aufgewogen (Garg et al., 2008, Stone et al., 2007a). Der Datenlage der vorliegenden Studie ist zu entnehmen, dass die Rapamycin beschichteten Stents (+ Camouflage[®] Nanocoating) eine gute Einheilungstendenz haben. Der Stent ist weitestgehend gut endothelialisiert und liefert damit beste Voraussetzungen für die komplikationslose Einheilung in die Gefäßwand. Dies macht eine Spätthrombose nach Absetzen der antikoagulativen Medikation weniger wahrscheinlich. Der aktuellen Studienlage entsprechend kann angenommen werden, dass der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung einer Stentthrombose die „endothelial coverage“ ist (Finn et al., 2007a, Awata et al., 2007, Joner et al., 2006, Kotani et al., 2006, Matsumoto et al., 2007).

Folglich liegt der Schluss nahe, dass gute Biokompatibilität zu guter endothelialer Einheilung führt und diese wiederum der beste Prädiktor für eine geringe Wahrscheinlichkeit von Stentthrombosen ist.

Im Gegensatz dazu ist in der Camouflage[®]-Gruppe weniger befriedigendere Endothelialisierung bei gleichzeitig erhöhter Neointimaprolieration im selben Zeitraum zu finden. Es liegen teilweise die Stentstreben frei der Gefäßwand an oder sind überwuchert, was darauf hindeutet, dass die Einheilungstendenz der Camouflage[®]-Stents schlechter ist.

Diese Ergebnisse wurden allerdings nur mikroskopisch quantifiziert und müssen in Zukunft gesondert evaluiert werden. Es bietet sich hierzu ein Studiendesign, wie das in dieser Studie verwandt an; in der Auswertung hingegen könnten z.B. die Strecken guter (zartes Epithel) und schlechter endothelialer Coverage (Überwucherung oder freiliegende Stentstreben) miteinander verglichen werden.

Mehrere Studien zeigten, dass die endotheliale Einheilung nach Verwendung von DES (Awata et al., 2007, Kotani et al., 2006) schlechter war als die nach Verwendung von BMS. So zeigten Urao et al., dass EPC (endothelial progenitor cells) an der Reendothelialisierung nach Angioplastie beteiligt sind (Urao et al., 2006) und durch antiproliferative Substanzen die

Migration und Differenzierung von humanen EPC in vitro (Butzal et al., 2004) und in vivo gehemmt wird, was in der Folge möglicherweise in einer Behinderung der Heilung des Endothels resultiert. Sowohl Sirolimus als auch Paclitaxel verringerten also die Migration und Proliferation von differenzierten Endothelzellen (Poon et al., 1996) und die Proliferation und Differenzierung von endothelialen Progenitorzellen (EPCs) (Butzal et al., 2004, Fukuda et al., 2005). Weiterhin induzierten beide die Expression von tissue factor in der Wand der Arterie, der einen Schlüsselfaktor in der Koagulation und Thrombusformierung darstellt (Stahli et al., 2006, Steffel et al., 2005) und in der Folge möglicherweise zu einer erhöhten Thrombogenität führt.

Diese Theorie konnte in den Ergebnissen dieser Studie nur bedingt Bestätigung finden. Die Einheilung der Stentstreben in die Gefäßwand fand zufriedenstellend statt. Die Thrombogenität wird einerseits durch die verbesserte endotheliale Einheilung, andererseits durch die Camouflagebeschichtung gesenkt. Gründe für dieses Ergebnis könnten das Zusammenspiel der beiden Hauptkomponenten des Rapamycin-Stents sein: 1. Rapamycin mit seinen biologisch-pharmakologischen Eigenschaften und 2. Nanocoating, dessen Ziel die Imitation der Gefäßintima ist und damit eine Immunreaktion des umliegenden Gewebes verhindert.

Auch bestehen weiterhin einige Probleme sowohl in der Beschichtungstechnik als auch mit dem Wirkstoff selbst. Besonders Erstere wurde in dieser Studie durch die Kombination zweier Systeme adressiert.

Sirolimus verhindert zwar die Migration und Proliferation von VSMC, die einen essenziellen Part in der Entwicklung von ISR spielen (Luscher et al., 2007, Gallo et al., 1999), dennoch besteht das Problem, dass nicht nur Migration und Proliferation der VSMC gehemmt werden, sondern auch andere Zellen, wie zum Beispiel das vaskuläre Endothel affektiert sind (Kolodgie et al., 2002, Farb et al., 2002a), daraus ergibt sich die Gefahr von schlechter Biokompatibilität und in der letzten Konsequenz freiliegende Stentstreben und Thrombosen.

Finn et al. führten die erste Studie durch, die zeigte, dass die Verwendung von SES und PES gegenüber BMS eine verringerte Endothelialisierung verursachen und möglicherweise ein Grund für die Entwicklung der LST ist (Finn et al., 2005). Weiterhin kam es zu einer

vermehrten Fibrinansammlung und einer Vermehrung von inflammatorischen Zellen in den ersten 90 Tagen nach Stentimplantation.

SES und PES stehen beide im Verdacht die Regeneration des Epithels auf verschiedene Weisen zu behindern (Axel et al., 1997, Parry et al., 2005). Sie induzieren vermutlich durch die veränderte Expression von LC3B, p53 und Bcl-2 eine Autophagie in den Endothelzellen und verhindern damit eine Reendothelialisierung und Revaskularisierung. Dies lässt vermuten, dass eine phänotypische Veränderung des Endothels stattfindet, die möglicherweise die LST-, MI- und Mortalitätsraten negativ beeinflusst. Eine eventuell experimentell weiter zu verfolgender Lösungsansatz dieses Problems der SES stellt die Inhibition von Autophagie dar (Hayashi et al., 2009).

Weiterhin könnte es sein, dass DES die Reaktion des Endothels auf Acetylcholin verschlechtern und damit zu einer weniger effizienten Vasodilatation im behandelten Gefäß führen (Togni et al., 2005, Hofma et al., 2006). Eine weitere Studie postuliert die erhöhte lokale Produktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor im Endothel (Muldowney et al., 2007), was in geringerem Abbau von Thromben resultiert. All diese Faktoren spielen eine nicht unerhebliche Rolle, denn sie sind vermutlich für das möglicherweise erhöhte LST Risiko in der Verwendung von DES verantwortlich.

Vor kurzem veröffentlichte Studien haben die verspätete arterielle Heilung und Reendothelialisierung, charakterisiert durch die Persistenz von Thromben bzw. Fibrin, als möglichen Mechanismus in der Pathogenese von LST identifiziert (Joner et al., 2006, Luscher et al., 2007, Finn et al., 2007b).

Diese Punkte müssen für die in dieser Studie getesteten Stents in Zukunft evaluiert werden. Es bestehen ermutigende Ergebnisse in dieser Studie, die möglicherweise auf einen Vorteil durch die Kombination von Rapamycin und dem molekularen Nanocoating bezüglich der Neointimalen Coverage hinweisen.

Auch bei den Polymeren gibt es einige Neuerungen. Konventionell sind DES mit permanenten Polymeren beschichtet, die eine Medikamentenabgabe ermöglichen und auch darüber hinaus auf dem Stent verbleiben. Diese permanenten Polymere können zu einer verzögerten vaskulären Heilung, schlechterer Stentstrebenheilung und Hypersensitivitätsreaktionen führen, die wiederum in ST gipfeln können (Joner et al., 2006, Joner et al., 2008, Nebeker et al., 2006, van der Giessen et al., 1996, Virmani et al., 2004).

Daten aus histopathologischen Studien zeigen, dass nicht-biodegenerable Polymere an der Entwicklung einer ST auch in sofern mitwirken, als dass sie für eine lokalisierte, vaskuläre Inflammation, Eosinophilie, thrombogene Reaktionen und Apoptose der VSMC sorgen können (Nebeker et al., 2006, Virmani et al., 2004).

Neue bio-kompatible und bio-absorbierbare Polymere drängen auf den Markt, um ältere Polymere mit ihren Schwachstellen zu verdrängen (Joner et al., 2006).

So zum Beispiel ist der Endeavor (SES) mit dem neuen Polymer BioLinx™ beschichtet, das aus C10 (einem hydrophobischen Polymer, das den Wirkstoff bindet und seine Freisetzung kontrolliert), C19 (einem weiteren Polymer, das die Biokompatibilität steigert) und einem dritten Polymer, dem hydrophilen Polymer Polyvinyl-γ-Butyrolactam, das die initialen Wirkstofffreigabe steigert, besteht. Man erhofft sich von dieser Kombination eine erhöhte Biokompatibilität durch verbesserte Wirkstofffreigabe und verringerte inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand (Meredith et al., 2007a, Meredith et al., 2007b).

Eine Evaluation der bioabsorbierbaren Polymere zeigt eine Studie von Hamilos et al. (Hamilos et al., 2008) die die Vorteile durch weniger endotheliale Dysfunktion der Zweitgenerationstents mit bioabsorbierbaren Polymeren zeigten. Getestet wurde der Nobori® Biolimus A9-eluting Stent (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) gegen den Cypher® Stent.

Die Unterschiede dieser Stents sind folgende: 1. unterschiedliche Wirkstoffe, 2. Abluminale Beschichtung und 3. die absorbierbare Stentbeschichtung, sodass nach einigen Monaten nur noch ein BMS im Gefäß verbleibt. Dies ist also ein ähnliches Beschichtungskonzept wie das des in dieser Studie verwandten Rapamycin-Stents, der 1. ebenfalls asymmetrisch abluminal beschichtet ist, um die pharmakologische Wirkung des Rapamycins auf die vorgesehene Lokalisation zu beschränken und 2. über eine biodegradable Matrix an der Stentoberfläche verfügt.

2008 ist eine Studie veröffentlicht worden, die ein bioabsorbierbares Salicylsäurepolymer als DES coating testete und eine gute vaskuläre Kompatibilität und Effektivität in der Anwendung bei Schweinen zeigte (Jabara et al., 2008).

Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung von sol-gel-PES (bioerodible sol-gel film coated paclitaxel-eluting stent, 3 µg/ stent), der weniger Toxizität für die Tunica media von Koronargefäßen in Schweinen, bei gleichbleibender Inhibition von Neointimaprolieration über 28 Tage, zeigte (Shinke et al., 2009).

Auch die gängigen Polymere haben noch einige Schwachstellen. Polymere wie Ethylene-Vinyl Acetate/Acrylate (EVA) oder isobutyliertes Styrol, die ebenfalls in DES verwandt werden, haben zu chronischen Entzündungen und Hypersensitivitätsproblemen geführt, die möglicherweise zu einem erhöhten Risiko der LST und „progressive rebound restenosis“ beitragen (Guagliumi et al., 2003, Joner et al., 2006, Nebeker et al., 2006, Finn et al., 2007b). Es gibt eine Studie, die zeigt, dass SES mit einer Polymerbeschichtung, verglichen mit einem BMS, die peripher-vasomotorische, arterielle Funktion nach einem Monat negativ beeinflussen. Diese Endothelfehlfunktion könnte auf die lokale Langzeitwirkung des Wirkstoffs, die chronische Reaktion auf das Polymer oder eine Kombination beider zurückzuführen sein (Li et al., 2008).

Andere Polymere und die Verwendung von komplett absorbierbaren und biokompatiblen Polymeren werden möglicherweise in der Lage sein diese Risiken einzuschränken.

Das in dieser Studie auf dem Rapamycinstant verwandte Polymer PLGA hat in der Vergangenheit jedoch sehr gute Biokompatibilität gezeigt. Es ist zu wenig Inflammation und Irritation des Gewebes gekommen. Dennoch sollte auch an dieser Stelle in Zukunft weiter den neuesten Ergebnissen der Forschung Beachtung geschenkt werden.

In der medikamentösen Behandlung gibt es ebenfalls Neuerungen, deren Überlegenheit gegenüber den gängigen SES und PES Stents noch zu beweisen ist.

Momentan gibt es zwei Hauptalternativen zu den bereits bestehenden medikamentösen Möglichkeiten SES und PES:

1. Xience V[®] (Abbott, Abbott Park, Illinois) EES (everolimus eluting stent), der über ein CoCr-Polymer und eine Beschichtung mit 100 µg/cm² Everolimus (ein synthetisches Analogon zu Sirolimus) (Schuler et al., 1997) verfügt und eine Überlegenheit im Vergleich mit BMS und PES in randomisierten Studien gezeigt hat (Beijk et al., 2007, Serruys et al., 2006).
2. Endeavor[®] (Medtronic, Minneapolis, MN) ein ZES (Zotarolimus eluting stent), der ebenfalls ein CoCr-Polymer trägt, ein Analogon zu Sirolimus darstellt und ebenfalls eine bessere therapeutische Wirksamkeit als BMS unter Beweis gestellt hat (Fajadet et al., 2006, Kandzari et al., 2006, Meredith et al., 2007a).

Auch neuere Studien stützen diese Ergebnisse: Nach 14 Tagen waren die SES- und PES-Streben schlechter endothelialisiert als die neueren EES und ZES Stents (Joner et al., 2008). Ob diese Wirkstoffe langfristig den gängigen Wirkstoffen überlegen sind, bleibt abzuwarten.

Reservoirstents bieten die Möglichkeit die Verwendung von Polymeren ganz zu vermeiden. Theoretisch wäre eine veränderte Stentoberfläche möglicherweise in der Lage die Wirkstofffreigabe ohne Verwendung von Polymeren zu gewährleisten oder mit einem Minimum an Polymer auszukommen und damit die Komplikationen, die durch die Verwendung von Polymeren auftreten, zu verhindern. Der erste Versuch diese Theorie in die Tat umzusetzen bediente sich kleiner Löcher in der Stentoberfläche, die als Reservoir für eine kontinuierliche Abgabe des anti-restenotischen Medikaments dienten. Conor Medsystems (Conor Medsystems, Menlo Park, CA) produzieren einen solchen Stent mit Namen „CoStar“ (Pendyala et al., 2009).

Der NEVO Stent (Cordis) ist, wie der Stent, der in dieser Arbeit evaluiert wurde ein CoCr-Stent mit einem PLGA-Polymer und Sirolimus beschichtet. Dieser Stent hat die Besonderheit, dass Polymer und Wirkstoff ebenfalls in Reservoirs gespeichert sind, sodass die Notwendigkeit einer Oberflächenbeschichtung mit einem Polymer entfällt (Garg and Serruys, 2010b).

Bioaktive Stents sind entwickelt worden, um die endotheliale Heilung zu fördern und dadurch Thrombogenität und damit auch Restenose zu verhindern. Die „pro-healing“ Substanzen auf bioaktiven Stents werden nicht vom Stent freigegeben, sondern locken stattdessen Endothelzellen an (Windecker et al., 2006).

Statine haben einen anti-proliferativen Effekt auf VSMC (Lefer et al., 2001) und hemmen außerdem die Expression von tissue factor in Endothelzellen (Eto et al., 2002), deswegen könnten auch sie eine interessante Möglichkeit der Stentbeschichtung darstellen. Studien zur Erforschung des Effekts von Simvastatin laufen ebenfalls (Vaina and Serruys, 2006).

Diese und weitere Neuerungen, sowie aktuelle Forschungsvorhaben werden noch einmal im Kapitel „Ausblick: Entwicklung und Technik“ besprochen.

5.2. Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen mit humanen regenerativen und entzündlichen Reaktionen

In den letzten Jahrzehnten sind perkutane Interventionen der Goldstandard für die Behandlung von koronarer Herzkrankheit geworden. In den USA alleine finden mehr als eine Millionen Interventionen jährlich statt, von denen 80% die Verwendung von Koronarstents involvieren (AmericanHeartAssociation, 2002). Leider waren Restenoseraten in bis zu 30% der Fälle zu beobachten (Smith et al., 2001). DES etablierten sich als Behandlungsmethode und zeigen sich als vielversprechende Therapieoption in der Behandlung von Stent-assoziiierter Restenose.

Sowohl Sirolimus als auch Paclitaxel Stents haben mittlerweile ausgesprochen niedrige Restenoseraten von 0% - 9% in 6 und 12 Monaten (ELUTES, ASPECT, TAXUS I und SIRIUS) (Sousa et al., 2001a, Sousa et al., 2001b, Scott et al., 1996, Moses et al., 2003, Serruys et al., 2002, Morice et al., 2002).

In der interventionellen Kardiologie haben sich zwei Modelle als zur Evaluation von Stents besonders geeignet herausgestellt. Einerseits werden Schweine als Versuchstiere benutzt (Schwartz et al., 1992) und andererseits vor allem in der Evaluation von DES das Kaninchenmodell, dessen Durchführung schon im Teil „Material und Methoden“ besprochen

wurde. Es eignet sich besonders, um die Reaktion des Gefäßes auf eine Stentimplantation zu evaluieren (Schwartz et al., 2002, Schwartz et al., 2008). Auch kleinere Tiermodelle wie Ratten und Mäuse werden in der Stentforschung, besonders zur Erforschung der molekularen Heilungsmechanismen, verwandt (Sata et al., 2000, Horiba et al., 2000). Allerdings müssen aufgrund der deutlich kleineren Gefäße die verwandten Implantate deutlich verkleinert werden. Dies stellt natürlich eine zusätzliche Variable in der Auswertung dar.

In den letzten Jahren hat es eine ganze Flut von wichtigen Entwicklungen in der interventionellen Kardiologie gegeben, deren präklinische Evaluation ohne experimentelle Tiermodelle nicht möglich und damit zu unsicher für die Erprobung in der Humanmedizin gewesen wären.

Trotz der offensichtlichen Vorteile haben immer wieder auch präklinische Studien versagt, die Erfolge in der klinischen Anwendung vorauszusagen (Pound et al., 2004). „From-bench-to-bedside“ funktioniert in weiten Teilen der Forschung, ist aber nicht immer zuverlässig und vor allem nicht immer zu 100% in den klinischen Alltag transferierbar.

Van Beusekom et al. prüften die endotheliale Regeneration nach DES Implantation (van Beusekom et al., 2010). Zwei wichtige Punkte in der Evaluation sind die Wahl des Modells und der Zeitpunkt der Messung. Im Falle der genannten Studie wurde das Schweinemodell gewählt (Schwartz et al., 2008). Das Schweinemodell hat den Nachteil, dass die intravaskuläre Heilung nach DES Implantation zu einer im Vergleich zum Menschen und anderen Tiermodellen erhöhten Neointimabildung führt (Wilson et al., 2009, Drachman, 2009). Aufgrund dieser Tatsache ist der Zeitpunkt der Messung schon nach 5 Tagen gewählt worden, um eine Vergleichbarkeit mit humaner vaskulärer Heilung zu gewährleisten. Die Endothelialisierung war bei beiden DES beeinträchtigt, besonders aber beim PES. Diese Studie - neben vielen anderen - nutzte das Tiermodell um innovative neue Methoden zu testen und den endothelialen Heilungsprozess zu observieren. Diese Erkenntnisse werden in der Literatur sehr geschätzt und haben Pionierfunktion für die ersten klinischen Versuche. Damit tragen Tiermodelle maßgeblich zur Weiterentwicklung und Verbesserung der kardiovaskulären Medizin bei (Joner and Byrne, 2010).

Trotz des klinischen Erfolges dauerten die präklinischen Tierversuche mit Sirolimus und Paclitaxel beschichteten Stents an und zeigten eine gute Effizienz nach einem Monat, aber schlechtere Ergebnisse nach 3 und 6 Monaten (Virmani et al., 2003). Die Tatsache, dass klinisch nach 6 Monaten keine Komplikationen auftraten, aber im Tierversuche eine Langzeiteffizienz nicht bewiesen werden konnte, führt zu einer generellen Diskussion darüber, ob Tierversuche überhaupt die menschlichen Reaktionen auf koronare Stentimplantation adäquat reflektieren können (Teirstein, 2001).

Nun stellte sich unmittelbar die Frage nach Effizienz und Rechtfertigung der Tierversuche, nachdem Tierversuche in den Jahren und Jahrzehnten zuvor der Goldstandard waren, um eine Methode oder Behandlung auf ihre Sicherheit und potenzielle Effizienz zu testen. Dennoch kann im Umkehrschluss nicht von der Hand gewiesen werden, dass das ausgedehnte Wissen über Regenerations- und Heilungsprozesse von Gefäßen, Destillat jahrelanger Tierversuche ist und sich in der klinischen Anwendung bestätigt findet (Virmani et al., 2003).

Sowohl bei Menschen als auch bei Tieren folgt die Reaktion auf einen BMS einem bestimmten Muster. Dennoch gibt es erhebliche zeitliche und strukturelle Differenzen zwischen den beiden Spezies, die neointimale Reaktion ist im menschlichen Organismus verstärkt und der Heilungsprozess dauert länger (Farb et al., 1999, Farb et al., 2002b).

Vergleichende Studien haben ergeben, dass die Heilung nach Implantation eines BMS in das Koronargefäß eines Menschen fünf- bis sechsmal länger dauert als in einem Schwein oder einem Kaninchen. Diese Erkenntnis ist essenziell, da das Intervall zwischen Implantation und Datenerhebung im Tierversuch entsprechend gewählt werden muss, um repräsentative Ergebnisse für die Transformation in die Anwendung beim Menschen zu erhalten (Virmani et al., 2003).

Auch die lange Lebensdauer des Menschen unterscheidet ihn vom Tier. Die durchschnittliche Lebensdauer eines Menschen beträgt mehr als 70 Jahre, im Gegensatz zum Schwein, das ungefähr 16 Jahre lebt und zum Kaninchen, das eine Lebenserwartung von circa 5-6 Jahren hat.

Es hat Untersuchungen gegeben, in denen die altersabhängigen biologischen Unterschiede bezüglich der kutanen Wundheilung im Tierversuch im Vergleich zum Menschen getestet

wurden. Diese Untersuchungen können in Analogie zu in-Stent Restenosen gesehen werden, da die sich bildende Neointima auch eine „Heilungsreaktion“ auf eine traumatische Verletzung ist. Das Ergebnis zeigte, dass das Ausmaß der Reepithelialisierung aufgrund der verminderten Bildung von Wachstumsfaktoren mit dem Alter des Schweins abnahm (Yao et al., 2001). Daraus folgt, dass das Alter der Versuchstiere ein wesentlicher Parameter für ein verwertbares Ergebnis ist.

Die Art der Verletzung ist ein weiterer Punkt, der einer kritischen Beleuchtung bedarf. Traumatische und große Wunden heilen im Vergleich zu chirurgisch-induzierten Wunden deutlich langsamer (Schwartz et al., 1992, Forrester et al., 1991). Humane Koronarimplantation geht häufig mit einem massiven lokalen Trauma, Plaqueruptur und einer Verletzung der Media einher. Im Gegensatz dazu werden Stents meist in gesunde Gefäße der Kaninchen in einem Verhältnis 1:1.1 eingesetzt, folgerichtig kommt es nur zu einer leichten intraarteriellen Verletzung (Carter et al., 1996b). In dieser Studie ist, um den natürlichen Verhältnissen so nahe wie möglich zu kommen, präoperativ eine traumatische Läsion induziert worden, auf die eine „physiologische“ Stenosierung des Gefäßes folgte. Der Aufbau der Intervention wurde so gewählt, dass die stenosierten Gefäße arteriosklerotischen Gefäßen so ähnlich wie möglich waren.

Unterschiede in der Heilungstendenz zwischen verschiedenen Spezies haben sich auch für Reendothelialisierung nach vaskulärem Trauma gezeigt (Dixit et al., 2001, Rezvan et al., 2004); deswegen haben Studien, die die komplette Endothelialisierung von Stentstreben nach 28 und 90 Tagen voraussagen versucht haben (Klugherz et al., 2002, Suzuki et al., 2001), versagt die Komplikationen der Kombination von LST und schlechter endothelialer Bedeckung nach Stentimplantation im Menschen voraussagen (Finn et al., 2007a, Joner et al., 2006, Kotani et al., 2006).

Verglichen mit dem Schweinmodell, ist vermutlich das Kaninchenmodell vorzuziehen, denn im Kaninchen findet Reepithelialisierung langsamer statt und ist damit besser mit einer menschlichen Reaktion vergleichbar (Finn et al., 2007b). Auch an dieser Stelle ist in dieser Studie durch die Wahl des Kaninchenmodells versucht worden, die optimalen Bedingungen für relevante Ergebnisse zu schaffen.

Joner et al. fanden 2008 heraus, dass auch der Zeitpunkt der Datenerhebung kritisch betrachtet werden muss. Traditionell wird die Reendothelialisierung im Kaninchenmodell nach 28 Tagen gemessen, dennoch ergab eine Analyse nach 14 Tagen einen deutlicheren Unterschied in der arteriellen Heilungstendenz und eignet sich als relevanter Messzeitpunkt damit möglicherweise besser (Finn et al., 2007b).

Wie aus den Studien ASPECT, ELUTES und DELIVER-I hervorgeht, ist es durchaus möglich präklinisch einen positiven Effekt (z.B. auf den late lumen loss) nachzuweisen, der sich dann aber in der Praxis nicht erhärtet (Silber, 2003).

Trotz der aufgeführten Limitationen gibt es viele präklinische Studien, deren Ergebnisse sich 1:1 in der Praxis wiederfinden ließen, so zum Beispiel die Ergebnisse der QuaDS-QP2 (Quanam Medical Corporation, Studie mit einem Paclitaxelderivat (7- Hexanoyltaxol) beschichteten Stent). Diese Studie hat gezeigt, dass das Problem der neointimalen Neubildungen nicht a priori von beschichteten Stents gelöst werden kann und dass die histologischen Ergebnisse des restenotischen Gewebes des QuaDS-QP2 exakt dieselben sind, wie im Tierversuch, trotz der Tatsache, dass die Regenerationszeit des Menschen deutlich verlängert ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse von Tierversuchen im Bereich der interventionellen Kardiologie, trotz der bestehenden Unterschiede relativ genau die menschlichen Reaktionen vorherzusagen vermögen, da die Heilungsstadien im Menschen und im Tier trotz ihrer Unterschiede verblüffend ähnlich sind.

Auch wenn die Simulation nicht perfekt ist, sind Tierversuche für die Testung der Effizienz und der Sicherheit von interventionellen Materialien und Methoden von essenzieller Bedeutung und liefern hilfreiche Informationen zur Pathologie der arteriellen Regeneration und den Reaktionen auf anti-restenotische Medikamente (Virmani et al., 2003).

5.3 Therapieziele der DES

Das primäre Therapieziel nach Einsatz von DES ist es den klinischen Verlauf der Patienten signifikant zu verbessern, ohne dabei gefährliche und die Lebensqualität einschränkende Risiken und Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen.

Dieses Ziel zu verfolgen gelingt unter anderem über verschiedene experimentell evaluierbare Parameter, wie z.B. die Senkung der Neointimaproliferation und die Messung des Durchmesserverlustes, dennoch ist für die praktische Anwendung ausschließlich das Ergebnis des klinischen Gebrauchs entscheidend.

Im besten Falle haben die neuen DES das Problem der Restenose weitestgehend gelöst, im schlimmsten Falle führen sie zu späten Thrombosen und Rezidivstenosen. Wahrscheinlich führen sie zu weniger und verzögerter Restenose, was eine Verlängerung der Lebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität bedeutet. Darüberhinaus gibt ihre Verwendung der Forschung weitere Zeit neue Behandlungen zu erforschen, die die Neointimaproliferation noch effizienter stoppen könnten (Virmani et al., 2003).

Durch die Beschichtung mit Rapamycin (+ Camouflage[®] Nanocoating) ist es gelungen einen Weg zu finden, die erzielte Senkung der Restenosen durch eine besonders gute Biokompatibilität zu ergänzen. Gemeinsam sind diese beiden Komponenten möglicherweise in der Lage eine verminderte Rate an Restenosen und Stentthrombosen zu erzielen.

Primäres Ziel ist weiterhin nicht die Verbesserung von Messungen innerhalb der präklinischen Phase, sondern Zielgröße ist das Ergebnis der klinischen Anwendung am Patienten und dessen subjektives Wohlbefinden.

5.4 Indikationen für DES

Die folgenden Empfehlungen gelten seit 2007 und wurden vom American College of Cardiology/ American Heart Association/ Society for Cardiovascular Angiography and Intervention in einer Therapieempfehlung festgelegt (King et al., 2008) (Tab.4):

Table 16. Updates to Section 7.3.5: Drug-Eluting and Bare-Metal Stents

| 2005 PCI Guideline Update Recommendation | 2007 PCI Focused Update Recommendation |
|---|--|
| Class I | |
| A drug-eluting stent (DES) should be considered as an alternative to the bare-metal stent in subsets of patients in whom trial data suggest efficacy. <i>(Level of Evidence: A)</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. A DES should be considered as an alternative to a BMS in those patients for whom clinical trials indicate a favorable effectiveness/safety profile. <i>(Level of Evidence: A)</i> 2. Before implanting a DES, the interventional cardiologist should discuss with the patient the need for and duration of DAT and confirm the patient's ability to comply with the recommended therapy for DES. <i>(Level of Evidence: B)</i> 3. In patients who are undergoing preparation for PCI and are likely to require invasive or surgical procedures for which DAT must be interrupted during the next 12 months, consideration should be given to implantation of a BMS or performance of balloon angioplasty with a provisional stent implantation instead of the routine use of a DES. <i>(Level of Evidence: C)</i> |
| Class IIa | |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. In patients for whom the physician is concerned about risk of bleeding, a lower dose of 75 mg to 162 mg of aspirin is reasonable. <i>(Level of Evidence: C)</i> |
| Class IIb | |
| A DES may be considered for use in anatomic settings in which the usefulness, effectiveness, and safety have not been fully documented in published trials. <i>(Level of Evidence: C)</i> | <ol style="list-style-type: none"> 1. A DES may be considered for clinical and anatomic settings in which the effectiveness/safety profile appears favorable but has not been fully confirmed by clinical trials. <i>(Level of Evidence: C)</i> |

BMS indicates bare-metal stent; DAT, dual antiplatelet therapy; DES, drug-eluting stent; and PCI, percutaneous coronary intervention

Leitlinie zur DES Implantation (Tab.4)

Wichtig ist es den Status des einzelnen Patienten und seine Toleranz der Prozedur und ihrer Folgen abzuschätzen. Diese Empfehlung favorisiert keinen bestimmten DES, die Auswahl bleibt dem Anwender überlassen.

Seit 2003 sind SES und PES durch die FDA zugelassen, ein Jahr später galt diese Zulassung auch in Europa (www.fda.gov).

Für SES gilt:

Für Patienten ohne Komorbiditäten, die eine frisch diagnostizierte Läsion von weniger als < 30 mm Länge und einen Durchmesser von zwischen 2.5 und 3.5 mm haben und die weiterhin in der Lage sind die antikoagulative Therapie für mindestens ein Jahr zu tolerieren, wird ein DES empfohlen.

Für PES gilt:

Indikationen sind de novo Läsionen von weniger als 28 mm Länge und mit einem Durchmesser von 2.5 -3.75 mm.

Für einen Patienten, der die antikoagulative Therapie nicht toleriert, wird die Implantation eines BMS oder eine Angioplastie empfohlen. Diese Gruppe schließt Patienten mit mangelnder Compliance und Patienten, die eine chirurgische Intervention in den nächsten 12 Monaten werden auf sich nehmen müssen, ein.

Weiterhin werden DES in Situationen empfohlen, in denen die Evidenz die DES-Implantation rechtfertigt. Zum Beispiel Patienten mit multiplen Läsionen, kleinen Gefäßen, Läsionen länger als 30 mm, Ostialläsionen, restenotische Läsionen und totale Verschlüsse.

Die Evidenz rechtfertigt die Anwendung von DES in Okklusionen, Bifurkationen, kleinen Gefäßen, langen Läsionen und SVGL (saphenous vein graft lesions). In einer neueren Studie von 2010 wurden PES und SES für die Behandlung von Bifurkationsläsionen getestet. Das Ergebnis war, dass SES bessere Langzeitergebnisse durch eine verminderte TLR erzielen konnte und damit dem PES überlegen war (Song et al., 2010).

Weitere Studien werden benötigt für die Anwendung in Patienten mit DM, Mehrgefäßerkrankungen, akutem Koronarsyndrom und akutem MI, an diesen Stellen ist die Evidenz der Überlegenheit der DES über die BMS noch nicht endgültig abgeschlossen.

Weiterhin können noch keine abschließenden Angaben zur Überlegenheit des SES oder des PES gemacht werden. Weitere Studien sind zu diesem Behufe erforderlich (Colombo and Chieffo, 2007).

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten Indikationen für den Einsatz von neuen Methoden in der Medizin festzulegen. Erstens, es wird sich strikt an die Ein- und

Ausschlusskriterien der jeweils relevanten Studien gehalten oder zweitens, es werden Indikationsgebiete aufgrund komplexer Kosten-/ Nutzenanalysen herausgearbeitet.

In den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für perkutane Koronarintervention (PCI) wurden für die Evidenzgrade A und B nur die Studien SIRIUS, TAXUS-IV und TAXUS-VI herangezogen, da nur sie den entsprechenden klinischen Zielpunkt nach einem definierten Intervall anhand eines bestimmten Patientenkollektivs geprüft haben (Silber et al., 2005).

Die Empfehlungsklassen und Evidenzgrade ergeben sich aufgrund der folgenden Kriterien (Abb. 38):

| | |
|-----------------------|--|
| <i>Klasse I:</i> | Allgemeine Übereinstimmung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist |
| <i>Klasse II:</i> | Unterschiedliche Expertenmeinung, ob eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist |
| <i>Klasse II a:</i> | Mehrheitliche Expertenmeinung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist |
| <i>Klasse II b:</i> | Minderheits-Expertenmeinung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist |
| <i>Evidenzgrad A:</i> | Daten stammen von mehreren kontrollierten, randomisierten, adäquat gepowerten Studien mit klinischem primären Endpunkt nach einem adäquaten Zeitintervall |
| <i>Evidenzgrad B:</i> | Daten stammen von einer kontrollierten, randomisierten, adäquat gepowerten Studie mit klinischem primären Endpunkt nach einem adäquaten Zeitintervall |
| <i>Evidenzgrad C:</i> | Daten stammen aus Analysen von sekundären Endpunkten kontrollierter randomisierter Studien oder von unkontrollierten Studien, Registern, Metaanalysen, kleineren Studien oder – falls keine Daten existieren – Konsens der Expertenmeinung, basierend auf deren klinischer Erfahrung |

Kriterien für die Einordnung klinischer Studien in Empfehlungs-kategorie und Evidenzgrad (Mudra et al., 2004) (Abb. 38)

Diese Kriterien sollen dazu animieren in Zukunft vor allem Studien mit primär klinischer Zielsetzung durchzuführen. Entsprechend der europäischen Definition, die auch im

Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Einsatz von DES übernommen wurde (Mudra et al., 2004), beträgt der Empfehlungsgrad sowohl für Cypher[®] als auch für Taxus[®] 1B. Diese Empfehlungen gelten nur für die Ein- und Ausschlusskriterien von SIRIUS, TAXUS-IV und TAXUS-VI.

Als Alternative hat in England das NHS NICE (National Institute for health and clinical excellence) aufgrund einer durchgeführten Kosten-/Nutzenanalyse empfohlen, beide Stents bei symptomatischer KHK einzusetzen, falls die Zielgefäßgröße unter 3 mm und/oder die Läsionslänge über 15 mm beträgt (www.nice.org.uk) (Silber, 2004).

Entsprechend dieser Richtlinien sollten DES bei Patienten mit einem Herzinfarkt innerhalb der letzten 24 Stunden oder sichtbaren Thromben im Zielgefäß nicht eingesetzt werden.

Entsprechend der Leitlinie für on-label Indikationen, ergeben sich für die off-label Indikationen Hochrisiko-Patientenkollektive, komplexere Läsionen sowie klinische instabile Patienten.

Die meisten klinischen Studien, die sich mit dem Vergleich zwischen DES und SES befassten behandelten nur Patienten, die den on-label Kriterien entsprachen (Kastrati et al., 2007, Mauri et al., 2007, Spaulding et al., 2007, Stettler et al., 2007, Stone et al., 2007b), was in der Folge dazu führte, dass Kritiker die fehlende Vergleichbarkeit mit der klinischen Praxis bemängelten. In der Praxis werden 70-75% der Stents nach off-label Indikationen implantiert (Farb and Boam, 2007, Goldberg et al., 2001, Win et al., 2007).

Leider gab es noch keine konkreten Studien, die DES und BMS bezüglich ihrer off-label Indikationen direkt gegenüberstellten. Das führte 2006 dazu das FDA Circulatory System Devices Panel beschloss, dass eine Bewertung der Sicherheit und Effizienz der DES off-label Indikationen stattfinden müsse (Shuchman, 2007).

Kurz danach wurden verschiedene Studien publiziert, die die klinische Unterlegenheit der DES bei off-label Indikation gegenüber on-label Indikation propagierten. Betrachtet wurden Tod, MI und TLR und die Forschungsergebnisse beruhten im Wesentlichen auf Beobachtungen (Beohar et al., 2007, Brodie et al., 2008, Lasala et al., 2009, Win et al., 2007). Im Gegensatz dazu haben Registries und randomisierte Studien zu dem Ergebnis geführt, dass off-label Indikationen in der Verwendung von DES keine schlechteren Ergebnisse hervorbringen als BMS (Applegate et al., 2008, Kirtane et al., 2009, Ko et al., 2009,

Marroquin et al., 2008, Roy et al., 2008), einige konnten sogar bessere Ergebnisse verzeichnen (Brodie et al., 2008, Douglas et al., 2009). Dies zeigt, dass weitere Forschung an dieser Stelle dringend erforderlich ist, um Patienten die optimale Therapie anbieten zu können.

5.5 DES in der peripheren Anwendung

Kleine Gefäße, wie sie in der Peripherie häufig vorkommen, haben eine besonders große Restenoserate (Moreno et al., 2004).

Im Besonderen soll es im Folgenden um die Indikationen zur Stentimplantation bei Femoralarterien- und Carotisstenosen gehen.

Eine häufige Indikation, neben der Implantation in Koronargefäße, ist die Implantation von Stents in die Iliacalgefäße des Menschen bei pAVK. Grundsätzlich werden in den Iliacalgefäßen selbstexpandierende Stents verwandt, während am Herzen ballondilatierbare Stents Anwendung finden.

Da vor allem der Durchmesser und die Länge der Läsionen sich in den Iliacalgefäßen maßgeblich von denen am Herzen unterscheiden, müssen speziell Stents für diese Region entworfen werden. Ein besonderer Unterschied besteht darin, dass eine erhöhte Flexibilität des implantierten Stent notwendig ist, da die Gefäße in der unteren Extremität durch Bewegung massiven Konformitätsveränderungen unterworfen sind (Smouse, 2005). Durchmesser und Länge können durchaus enorm von den üblichen Koronarstents abweichen. Die drei Faktoren, die unabhängig vom Implantationsort, das Ausmaß der Restenose beeinflussen sind: Durchmesser des Blutgefäßes, Länge der Läsion und Komorbidität durch z.B. Diabetes (Sousa et al., 2003c). Die Erfolgchancen der Intervention variieren je nach Lokalisation, zum Beispiel hat ein Stent in der Arteria iliaca communis eine geringere Restenoserate, als ein Stent in der Arteria iliaca externa (Dormandy and Rutherford, 2000).

Die meisten Erfahrungen gibt es bis jetzt für die oberflächlichen Femoralarterien und die Poplitealarterien. Die TASC (TransAtlantic Inter-Society consensus group) hat für femoropopliteale Interventionen an Patienten mit Claudicatio intermittens eine 1-Jahres Durchgängigkeit von 61% für Angioplastie und 67% für Stentimplantation angegeben

(Dormandy and Rutherford, 2000). Neuere Studien bestätigen dieses Ergebnis. Der Vergleich einer primären Versorgung der stenosierte A. femoralis superficialis durch einen Stent vs. der Ballondilatation (und nur ggf. sekundärer Stentimplantation), ergab den Vorteil der primären Anwendung eines Nitinol Stents (Dick et al., 2009). Verglichen mit früheren Stentdesigns zeigten die Nitinol selbstenfaltenden Stents verbesserte Radialkraft, Elastizität bei Strukturkonsistenz und die Möglichkeit der genaueren Applizierbarkeit. Klinisch führten diese Eigenschaften zu einer verbesserten Offenheitsrate verglichen mit den Vorgängermodellen (Sabeti et al., 2004, Schlager et al., 2005).

Auch ein Review (Twine et al., 2009), das 8 Studien (u.a. Absolute Trial und FAST) mit insgesamt 968 Patienten auswertete, ergab einen statistisch relevanten Vorteil der primären Verwendung von PTA plus Stentimplantation gegenüber der einfachen Ballondilatation. Betrachtet wurden Durchgängigkeit, ABPI (ankle brachial pressure index), die zu bewältigende Gehstrecke und Lebensqualität. Einen Vorteil bietet die Stentimplantation durch eine verlängerte Gehstrecke im Vergleich zur PTA ohne Stentimplantation. Fazit des Reviews ist, dass eine Stentimplantation für Superficialarterienstenosen vorteilhafter ist als die einfache PTA, dennoch ist eine Verallgemeinerung im Sinne einer allgemein gültigen Therapieempfehlung aufgrund der Auswertung der vorliegenden Studien nicht zu empfehlen (Twine et al., 2009, Schillinger et al., 2007).

Die SIROCCO-Studie (Sirolimus coated Cordis SMART Nitinol (nickel-titanium polymer) self expandable stent for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease) ist eine Studie, die den peripheren Einsatz eines mit Sirolimus beschichteten Stents testete (Duda et al., 2002). Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte Studie, an der 36 Patienten teilnahmen. Sirolimus und ein Co-Polymer wurden in einer dünnen Schicht auf einen Cordis SMART Nitinol-Stent aufgebracht, der in der Lage ist, sich selber zu entfalten. Die finale Dosis auf dem Stent betrug 1,2 mg/Stent. Einschlusskriterien für diese Studie waren symptomatische Ischämien, unilaterale und oberflächliche Femoralarterienstenosen oder -verschlüsse. Die Länge der Läsionen betrug 7-20 cm, die der Okklusionen 4-20 cm. Weitere Bedingungen waren: maximal drei Stents in der Behandlung einer Läsion und eine intakte Poplitealarterie. Exklusiviert wurden auf derselben Seite vorbehandelte Patienten, komplexe Läsionen, schlechte Durchblutung und Patienten mit Aneurysmata der Poplitealarterien oder der oberflächlichen Femoralarterien.

Die Studie ergab, dass Patienten, die mit Sirolimus beschichteten Stents behandelt wurden nach sechs Monaten einen signifikant höheren Gefäßdurchmesser hatten, als Patienten die in der unbeschichteten Kontrollgruppe behandelt wurden (4,95 mm gegenüber 4,31 mm, $p=0.047$)(Ellozy and Carroccio, 2003).

Die erste systematische Evaluation der Stentbrüche wurde ebenfalls in dieser Studie durchgeführt (Schillinger and Minar, 2009). Nach 12 Monaten zeigte sich bei 31% der Patienten ein Stentbruch, die anschließend durchgeführte SIROCCO II Studie verkürzte deswegen die Stentlänge von 85 mm auf 82 mm und erlaubte nur noch die Verwendung von zwei Stents. Als Folge dieser Restriktionen konnte die Stentbruchrate von 31% auf 11% gesenkt werden (Duda et al., 2005). In nicht randomisierten Registries wurden verschiedene Produkte mit sehr verschiedenen Ergebnissen evaluiert (Scheinert et al., 2005). Diese Produkte wurden weiterentwickelt, sodass die Bruchraten, sogar in längeren Läsionen, auf < 5% gesenkt werden konnten (Schillinger and Minar, 2009).

Auch ISR stellen ein Problem in der Behandlung mit Nitinolstents dar, die ISR-Raten betragen bis zu 60% innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention (Dick et al., 2008). Die Behandlung dieser in-Stent Restenosen ist noch immer schwierig: Die erneute Ballondilatation hat eine sehr hohe Rezidiv-Restenose-Rate, auch alternativ Methoden wie die „Cutting Ballon“- Angioplastie (Ballon mit am vorderen Ende angeordneten, axial verlaufenden Messerchen) konnten ihre Effektivität nicht unter Beweis stellen (Dick et al., 2008).

Die Hauptlimitation der Femoralarterienstentimplantation ist die Bildung von Neointima und die damit verbundene ISR. Aktuell werden Patienten mit schwerer pAVK und einem extensiven Befund in der A. femoralis superficialis in Ermangelung einer Alternative mit venösen Bypässen überbrückt (Norgren et al., 2007). Die Implantation von Nitinolstents könnte allerdings eine effektive Alternative zur chirurgischen Intervention in der Behandlung von längeren Stenosen bei Patientin mit hoher kardiovaskulärer Komorbidität und schlechter Operabilität oder bei Patienten mit fehlenden oder nicht transplantablen Venae saphenae darstellen (Schillinger and Minar, 2009).

In Zukunft könnten auch auf diesem Indikationsgebiet DES zum Einsatz kommen. Studien, die DES-Anwendungen in der Femoralarterie evaluieren sind rar (Duda et al., 2005, Duda et

al., 2002). Dennoch werden aktuell zwei Studien durchgeführt, die diese Indikationen evaluieren, allerdings werden dort die Wirkstoffe Everolimus (STRIDES) und Paclitaxel (ZILVER) getestet. Eine Studie zur Wirksamkeit von Sirolimus in diesem Zusammenhang ist bis dato nicht publiziert.

Im Folgenden wird es kurz um Stentimplantation in die A. carotis gehen. Mehr als 750 000 Schlaganfälle finden jährlich in den Vereinigten Staaten statt, von denen 8-10% auf eine intrakranielle Arteriosklerose zurückzuführen sind (Weinberger, 2005). Die intrakranielle Stentimplantation mit unbeschichteten Stents hat eine Restenoserate von 32% pro Jahr (SSYLVIAStudyInvestigators, 2004). Die intrakranielle Blutzirkulation ist rein topographisch schwierig zu erreichen, hinzukommt, dass diese Gefäße viele Windungen und Kurven beschreiben, sodass es schwierig ist, exakt die betroffene Stelle mit einem Stent zu behandeln. Weiterhin ist das Thromboserisiko nach Manipulation aufgrund der geringen Flussraten relativ hoch und die Konsequenzen selbstverständlich verheerend. Die intrakraniellen Arterienwände sind besonders dünn, weil die Adventitia stellenweise inkomplett ist oder fehlt, sodass eine Ruptur während einer Katheterintervention droht (Yamazoe et al., 1990).

Meistens werden die Stents zu klein gewählt, um eine Gefäßruptur so unwahrscheinlich wie möglich zu machen, dennoch gibt es Ergebnisse, die belegen, dass an anderen Implantationsorten zu kleine Stentdurchmesser die Restenoseraten erhöhen (Serruys et al., 1993). Die Cleveland Clinic hat 8 Patienten mit intrakraniellen Arterienstenosen mit 4 Sirolimus beschichteten Cypher®-Stents (Cordis Corp, Miami, FL) und 4 Paclitaxel beschichteten Taxus®-Stents (Boston Scientific Inc., Natick, MA) behandelt (Abou-Chebl et al., 2005). Ein Patient hat eine intraprozedurale Retinaembolisation erlitten. Im follow-up 11,1 +/- 4,9 Monate ergaben sich keine signifikanten angiographischen Restenosen und keiner der Patienten benötigte eine Revaskulisation.

Carotisstenosen sind ein Hauptgrund für die Entstehung von Schlaganfällen und daher ist die Behandlung von stenotisch veränderten Karotiden ein wichtiges Forschungsgebiet. Für die Behandlung von (drohenden) Karotisstenosen galt die Endarteriektomie als Goldstandard, sie ist, eine geringe chirurgische Morbidität vorausgesetzt, effektiver als medikamentöses Management in der Prävention (1991a, 1991b). Innerhalb der letzten 8 Jahre hat sich allerdings die endovaskuläre Behandlung inklusive Stentimplantation als potenzielle

Alternative herausgestellt und damit ergibt sich eine Modifikation der Empfehlungen von 1991 (Bosiers et al., 2005, Machan, 2006).

Es existieren, neben kleineren, mittlerweile zwei sehr große Studien (ICSS [International Carotid Stenting Study] und CREST [The Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trail]), die die konventionelle Endarteriektomie der Stentimplantation bei Stenosierung der Carotis gegenüberstellen. Stenosierung der Carotis bedeutet in diesem Falle ein Verschluss der A. carotis von mehr als 50% bei symptomatischen oder asymptomatischen Patienten (NASCET Kriterien [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial]). ICSS hatte zum primären Endpunkt die Sicherheit der Intervention (Schlaganfall und Tod nach 120 Tagen, sowie Myokardinfarkt (peri-interventionell)). Das Ergebnis zeigte das nach CAS (carotid angioplasty and stenting) 8,5% der Patienten eine der oben genannten Komplikation aufwiesen und nach CEA (carotid endarterectomy) 5,2% betroffen waren (HR: 1,69 und $p = 0.006$). Die Rate an peri-prozeduralen Schlaganfällen war in der CAS-Gruppe mit 74% deutlich höher als in der CEA-Gruppe (44%), dies bezog sich vor allem auf Schlaganfälle, die am Tag der Intervention auftraten. Das Gesamtrisiko für oben genannte primäre Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage betrug 7,4% für CAS und 4,0% für CEA. Die Autoren kamen zur der Conclusio, dass die CEA der Goldstandard für symptomatische Patienten mit Carotisstenose, die für eine chirurgische Intervention in Frage kommen, bleiben sollte (Perkins et al., 2010, Ederle et al., 2010).

Die zweite große Studie, die sich mit diesem Thema befasst, ist die CREST Studie; sie ist die größte Studie die Langzeitergebnisse bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose evaluiert (Brott et al., 2010). Auch hier wurde der primäre Endpunkt mit Schlaganfall (peri- und postprozedural), MI und Tod festgelegt, der follow-up Zeitraum betrug 4 Jahre. Nach 30 Tagen war die Inzidenz von Schlaganfällen nach CAS 4,4% und nach CEA 2,3%. Die Inzidenz von MI allerdings war in der CEA-Gruppe deutlich höher (2,3% vs. 1,1%). Diese beiden Komplikationen könnten sich im Outcome der Patienten aufwiegen, dennoch konnte gezeigt werden, dass das Erleiden eines Schlaganfalls die Lebensqualität deutlicher einschränkt als die Folgen eines MI. Diese Ergebnisse gelten für symptomatische und asymptomatische Patienten.

Betrachtet man nun ausschließlich die symptomatischen Patienten, waren die entsprechenden Ergebnisse nicht signifikant. Der Vergleich der Freiheit vom primären Endpunkt nach 4 Jahren zwischen CAS und CEA ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden

Gruppen und zeigte damit, dass beide Methoden zu konsistentem Erfolg führen (Perkins et al., 2010).

Diese Ergebnisse ergänzen die Ergebnisse aus der ICSS Studie. Das Schlaganfall- und Todesrisiko ist für CAS höher als für CEA, dies betrifft symptomatische als auch asymptomatische Patienten, die eine invasive Therapie erhalten. Besonders hierbei war, dass die Schlaganfälle nach CAS zu 70% am Tage der Intervention auftraten. Dennoch ergibt sich aus CREST die potentielle Indikation für CAS bei jüngeren Patienten (<70 Jahre). Eine Metaanalyse, die EVA-3S, SPACE und ICSS zusammenfasst, stützt ebenfalls die Hypothese, dass der Altersfaktor bei der Betrachtung CAS vs. CEA in Kombination mit der Entwicklung von Komplikationen, wie Schlaganfall oder Tod eine entscheidende Rolle spielt (Bonati et al., 2010). Hier fehlen weitere Studien, um diese Hypothese endgültig zu belegen. Als Therapieempfehlung sollte für Patienten > 70 Jahre, die unter symptomatischer Carotisstenose leiden weiterhin die CEA als Goldstandard gelten. Bei Patienten allerdings mit hohem chirurgischen Risiko wird CAS verglichen mit einer ausschließlich medikamentösen Therapie ein besseres Outcome haben (Perkins et al., 2010).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Verwendung von DES sich nicht zwingend nur auf die Koronargefäße beschränkt, sondern auch in der Peripherie eine vielversprechende Methode in der Behandlung der verschiedenen Verschlusskrankungen darstellt. Hier allerdings ist der Stand der Forschung noch nicht so weit fortgeschritten, dass allgemeine gültige Leitlinien für diese Indikationen verfasst werden konnten.

5.6 Kosteneffizienz

Die Diskussion um die Auswahl des richtigen Stents kann nicht ohne eine Analyse der zusätzlichen Kosten, die durch die Stentimplantation entstehen, geführt werden. Die Ergebnisse der Analysen sind allerdings nicht eindeutig und müssen daher gesondert betrachtet werden.

Sowohl Cypher[®] als auch Taxus[®]-Stents gelten heute unter bestimmten Voraussetzungen als kosteneffektiv (Lemos et al., 2003b, O'Neill and Leon, 2003). Dennoch wird sich eine effektive, breit anwendbare Kostenreduktion erst erzielen lassen, wenn koronare Bypassoperationen ersetzt werden können (Fattori and Piva, 2003, Ferreira et al., 2003, Poyen

et al., 2003). Auch van Hout et al. kamen 2004 zu dem Ergebnis, dass nach Evaluation der RAVEL Studie SES in der Behandlung von de-novo Läsionen ein attraktives Kosten-/Nutzenverhältnis zeigten. Ebenso waren in der BASKET-Studie DES effektiver und billiger für Gefäße mit einem Durchmesser < 3 mm. Für Gefäße > 3 mm betrugen die Kosten pro qualitativ gewonnenes Lebensjahr (quality adjusted life year gained) 39,64 Euro. Eine Untergruppenanalyse ergab 6,86 Euro für off-label Indikation, 3,47 Euro für Läsionen > 24 mm Länge und 300 Euro für Patienten, die älter als 65 Jahre waren (Brunner-La Rocca et al., 2007). Im Kontrast dazu errechneten andere Studien > 20.000 Kanadische Dollar (ca. 14.178 Euro) pro qualitativ gewonnenes Lebensjahr und postulierten daraufhin eine Kostenineffizienz der DES (Neyt et al., 2009). Weitere Studie schlossen sich dieser Konklusion an (Bischof et al., 2009, Canoui-Poitaine et al., 2009)

Die Kosteneffizienz bei komplexen Läsionen muss noch unter Beweis gestellt werden (van Hout et al., 2005).

Insbesondere chronische Gefäßverschlüsse (Hoye et al., 2004, Werner et al., 2004), komplexe Bifurkationsstenosen (Colombo et al., 2004), Mehrgefäßerkrankungen mit und ohne Diabetes mellitus (Orlic et al., 2004) und ungeschützte Hauptstammstenosen (Arampatzis et al., 2003) wären Indikationen, die eine enorme Kostenersparnis mit sich brächten.

Die SIRIUS Studie verglich 1058 Patienten mit hauptsächlich komplexen, de-novo Läsionen die eine Implantation von SES und BMS erhalten hatten. Es kam dabei heraus, dass die Kosten, die während des Krankenhausaufenthalts entstanden in der Gruppe die eine SES-Implantation erhalten hatten \$ 2881 (ca. 1945,25 Euro) mehr betrug als die BMS Gruppe. Nach einem Jahr allerdings waren die Mehrkosten wegen weniger Revaskularisationen auf \$309 (ca. 208,64 Euro) geschrumpft. Die Kosten pro QUALY (quality adjusted life year) betrugen \$27,54 (ca. 18,60 Euro) (Cohen et al., 2004, Lemos et al., 2003b). Ähnliche Ergebnisse haben sich für PES ergeben, außer dass die Kosten für QUALY \$47,798 (ca. 32,27 Euro) betrugen (Bakhai et al., 2006)

In der Kosten-/Nutzenabwägung sind beschichtete Stents zwar 2-3 fach so teuer wie ein BMS (Hill et al., 2004), dennoch sind die DES, durch die signifikant geringere Zahl an notwendigen Revaskularisationen während des ersten Jahres eine sinnvolle Alternative (Lemos et al., 2003b).

Möglicherweise werden in Zukunft durch steigende Nachfrage und weitere Erkenntnisse, wie neue antiproliferative Agentien, verbesserte Stentmaterialien und -polymere, die Preise für die DES sinken und damit DES für den breiten Gebrauch in der Bevölkerung und die verschiedenen Indikationen zugänglicher und attraktiver machen (Slavin et al., 2007).

5.7 Ausblick: Entwicklung und Technik

Dargestellt wurden in dieser Arbeit die beeindruckenden Ergebnisse, die durch die Einführung der DES erzielt werden konnten. Dennoch müssen die bestehenden Limitationen, vor allem die weiterhin bestehenden Stentthrombosen, in Zukunft evaluiert werden.

Ein Punkt der weiterhin Fokus der Forschung bleiben sollte, sind die Polymere. Die Zweitgenerationstents haben zwar mit ihren verbesserten biokompatiblen Polymeren eine bessere Verträglichkeit bewiesen, dennoch gibt es Ergebnisse, die vermuten lassen, dass diese Polymere weiterhin zu Entzündungen in der Arterienwand und zu verlängerten Heilungszeiten führen. Beide Faktoren tragen potenziell zur Entstehung einer ST bei (Finn et al., 2005, Finn et al., 2007b, Joner et al., 2008, Wilson et al., 2009).

In den letzten Jahren hat die Entwicklung von bioabsorbierbaren Stents dadurch an Attraktivität gewonnen, dass die Kombination kontrollierter Medikamentenabgabe und Abbau des Polymers möglich wurden. Es verbleibt langfristig also nur ein BMS in dem behandelten Gefäß und damit entfallen die Langzeitriskien, die mit der Persistenz eines Polymers vergesellschaftet sind (Niemela, 2008).

Die neusten Stents sind polymerfrei oder haben neue Beschichtungen, außerdem sind komplett bioabsorbierbare Magnesium- und Polymerstents entwickelt worden, die vollständig verschwinden, sobald der Heilungsprozess abgeschlossen ist. Diese neuen Stenttechnologien werden momentan zusammen mit anderen Koronarinterventionstechniken, wie zum Beispiel Bifurkationsstents und drug-eluting balloons, präklinisch getestet (Garg and Serruys, 2010b).

Es gibt bis jetzt wenige Daten zur Behandlung von Patienten mit komplexeren Bedingungen, insbesondere werden weitere Studien für die Anwendung an Patienten mit DM, Mehrgefäßerkrankungen, akutem Koronarsyndrom und akutem MI benötigt. An diesen Stellen ist die Evidenz der Überlegenheit der DES über die BMS noch nicht überzeugend (Colombo and Chieffo, 2007). Gerade die Hauptstammstenose ist traditionell eine Indikation

für eine chirurgische Revaskularisation (Valgimigli et al., 2005b). Neuere Studien zeigen aber die Sicherheit von SES in der Behandlung von Hauptstammstenosen (Arampatzis et al., 2004, Chieffo et al., 2005, Valgimigli et al., 2005b), sodass sich dort neue Indikationsfelder eröffnen.

Zusätzlich zu den randomisierten Studien haben Registries die Wirksamkeit des SES bei Patienten in der klinischen Anwendung getestet. Eines der ersten Registries, das sich genau dies zur Aufgabe machte war das RESEARCH (Rapamycin-eluting Stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registry. Evaluiert wurden 508 Patienten ohne Rücksichtnahme auf die Läsionskomplexität. Zeitgleich evaluierte die Multicenter-ARTS-II (arterial revascularization therapies study) registry 607 Patienten mit 2- oder 3-Koronararterienerkrankung. Beide Studien ergaben eine signifikante Reduktion in MACE und TLR die SES gegenüber den BMS innerhalb von 10 Monaten (Lemos et al., 2004b, Daemen et al., 2008, Lemos et al., 2004c, Serruys et al., 2008, Serruys et al., 2005, Serruys et al., 2010b) und auch hier keine Unterschiede im Auftreten von Stentthrombosen, Toden oder Reinfarkten innerhalb von 30 und 300 Tagen.

Die STRATEGY Studie testete SES gegen BMS bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Eine deutliche LLL Reduktion konnte erzielt werden, ebenso wie die Reduktion der ISR (7,5% vs. 28%), der in-Lesion Restenosen und der TLR (6% vs. 20%) bei SES gegen BMS in 8 Monaten. Keine Unterschiede bestanden in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Tod, Reinfarkt oder Stentthrombose nach 30 Tagen und 8 Monaten (Valgimigli et al., 2005a). Neuere Daten hingegen sprechen dafür, dass der angiographisch ermittelte Vorteil der Patienten mit akutem MI, die einen SES implantiert bekamen sich nicht in der Praxis wiederfindet. Dies ergab eine Studie mit 355 Patienten. Nach 6 Monaten war die Restenoserate in der PES-Gruppe höher als in der SES, aber ähnlich wie in der ZES-Gruppe. LLL war in der SES-Gruppe am niedrigsten verglichen mit PES und ZES. Dennoch gab es keine Unterschiede in der Mortalität, in der Auftretenswahrscheinlichkeit von MI, bei der Notwendigkeit von Revaskularisation und MACE zwischen allen drei Gruppen (Choi et al., 2009).

Die Ergebnisse von Valgimigli et al. bestätigten sich in einem 2010 veröffentlichten Paper mit besonderem Fokus auf ältere Patienten (Altersdurchschnitt 83 J.). Die Mortalität war in BMS,

SES und PES mit 41%, 42% und 41% sehr ähnlich. Unterschiede aber ergaben die Auswertungen des MACE- freien Überlebens. Besonders die DES konnten durch einen signifikant längeren Zeitraum überzeugen. Ebenfalls ließ sich ein Trend in Richtung weniger notwendiger TVR erkennen (Cheng et al., 2010).

Auch Kim et al. zeigten im follow-up der PROSIT-Studie, dass DES in der Anwendung bei unselektierten STEMI Patienten sicher sind. SES und PES zeigten im 3-Jahres follow-up keine Unterschiede in der Wirksamkeit (Kim et al., 2009a). Einige kürzlich durchgeführte Studien lassen vermuten, dass SES, wenn sie während eines Herzinfarkts eingesetzt werden, genauso sicher sind und sogar weniger Restenose verursachen als BMS (Hao et al., 2010).

Abschließend kann man sagen, dass die klinischen Daten dafür sprechen, dass die Anwendung von SES während eines akuten Myokardinfarkts genauso sicher ist, wie die von BMS, außerdem scheint es zu weniger Restenosen bei der Benutzung von SES zu kommen (Slavin et al., 2007).

Verschiedene neue Polymere werden momentan entwickelt. Es gibt vier neue Stents, die entweder schon auf dem Markt sind oder momentan in klinischen Studien getestet werden.

Endeavor[®] Resolute ist ein ZES, der zurzeit in der klinischen Erprobung ist. Sein Gerüst ist CoCr das Polymer heißt Biolinx[™] polymer und besteht aus 3 Polymeren: einem hydrophoben C-10 Polymer, um die Abgabe des Medikaments zu steuern, dem biokompatiblen und hydrophilen C-19 Polymer und Polyvinyl Pyrrolidon, um eine initiale Mehrabgabe zu ermöglichen (Meredith et al., 2007b). Das Polymer wird zu 85% in den ersten 60 Tagen freigesetzt, außerdem werden so genannte „reminder“ innerhalb von 180 Tagen freigesetzt (Udipi et al., 2007, Meredith et al., 2007b). Die verzögerte Abgabe versucht die verzögerten Heilungsraten in komplexen Läsionen zu adressieren. Die erste, klinische Studie RESOLUTE hat vielversprechende Ergebnisse MACE, TLR und ST betreffend geliefert (Meredith et al., 2010, Meredith et al., 2009). Auch im Vergleich mit EES war der Stent nicht unterlegen. Verglichen wurden target lesion failure, cardiac death, MI, TLR und in-Stent Durchmesserverlust. Die ST Rate lag bei 2,3% für ZES und 1,5% für EES ($p=0.17$) (Serruys et al., 2010c).

Eine zweite Studie testet den Elixir DESyne novolimus-eluting stent, bestehend aus einem CoCr-Gerüst, einem Poly(n-butyl methacrylate)-Polymer, das dem des Cypher[®] Stents ähnelt

und einem neueren Wirkstoff: Novolimus. Novolimus ist ein Metabolit des Sirolimus und wurde speziell für Stents entwickelt. Seine Überlegenheit zeichnet sich durch eine geringere notwendige Wirkstoff- und Polymerkonzentration aus. Damit sollen Nebenwirkungen dieser beiden Faktoren minimiert werden. Erste Studie mit Novolimus als neuem Medikament für die Beschichtung von Stents wurden in der FIM EXCELLA (Elixir Medical Clinical Evaluation of Novolimus-Eluting Coronary Stent System) Studie in 15 Patienten evaluiert. Im Ergebnis zeigte sich eine in-Stent Lumenverringerng von $0.31\text{mm} \pm 0.25\text{mm}$, keine MACE innerhalb von 12 (Costa et al., 2008) und 1 MACE innerhalb von 24 Monaten. In der EXCELLA-II Studie wurde der NES gegen ZES getestet. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Inzidenz von Tod, MI und TLR. Auch die Rate der ST war vergleichbar (Serruys et al., 2010a).

Neure Entwicklungen gibt es auch beim den verwandten Stentmaterialien. Ein Platin-Chrom-Gerüst mit einer Everolimusbeschichtung wurde bei dem von Boston Scientific hergestellten „Promus[®] Element Stent“ verwendet. Die Legierung ist doppelt so dicht wie CoCr und ist deswegen deutlich röntgendichter. Zusätzlich bietet er verbesserte Radialkraft und ermöglicht damit schmalere Stentstreben, die wiederum zu weniger Restenose führen (Kastrati et al., 2001, Pache et al., 2003). Klinische Ergebnisse stehen noch aus.

Ein weiteres wichtiges Forschungsgebiet sind die bioabsorbierbaren Stentpolymere, deren Verwendung möglicherweise zu einer weiteren Reduktion restenotischer Ereignisse führt. Biokompatibilität, Zusammensetzung und Freisetzungseigenschaften müssen evaluiert werden. Die Pharmakokinetik spielt eine sehr wichtige Rolle, denn die Freisetzungseigenschaften werden maßgeblich durch das Polymer bestimmt. Physikalische und chemische Eigenschaften, Hydrophobizität und Kristallinität sind die wichtigsten Faktoren (Waksman and Pakala, 2009). Die wichtigste Zielgröße ist weiterhin die klinische Überlegenheit. In den bestehenden Studien wurde sich im Wesentlichen auf Kurzzeitergebnisse beschränkt, während Langzeit-follow-ups fehlen. Die bioabsorbierbaren Polymere stehen in dem Verdacht Immun- und Inflammationsreaktionen auszulösen (De Jong et al., 2005). Ob dies zutrifft und in welchem Ausmaß wird Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Eine Übersicht der neuesten Studien mit bioabsorbierbaren Stents, die entweder schon auf dem Markt erhältlich sind oder zur Zeit noch evaluiert werden, liefert die folgende Tabelle (Garg and Serruys, 2010b) (*Tab.5*):

| Stent (Manufacturer) (Ref. #) | Drug (Dosage) | Drug Release (%), Time (days) | Stent Platform | Strut/Max Coating Thickness, μm | Polymer Type (Duration of Biodegradation, Months) | Study (No. of Patients) | Angiographic Follow-Up, Months | In-Stent Late Loss, mm (vs. Control) | Binary Restenosis, % (vs. Control) | Current Status |
|---|---|----------------------------------|-------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Supralimus (Sahajanand Medical) (26) | Sirolimus (125 $\mu\text{g}/19\text{ mm}$) | 50%, 9–11 | SS | 80/4–5 | PLLA PLGA, PLC, PVP (7) | FIM (n = 100) | 6 | 0.09 | 0.0 | Ongoing trials |
| Excel stent (JW Medical System) (27) | Sirolimus (195–376 μg) | NA | SS | 119/15 | PLA (6–9) | Registry (n = 2,077) | 6–12 | 0.21 | 3.8 | Ongoing trials |
| NEVO (Cordis) (28) | Sirolimus (166 $\mu\text{g}/17\text{ mm}$) | 80%, 30 | CoCr | 99 | Reservoirs of PLGA (3) | RCT (Nervo n = 202 vs. PES n = 192) | 6 | 0.13 vs. 0.36† | 1.1 vs. 8.0* | Ongoing trials |
| BioMatrix (Biosensors) (29,30) | Biolimus A9 (15.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | 45%, 30 | SS | 112/10† | Abluminal PLA (6–9) | RCT (BES n = 857 vs. SES n = 850) | 9 | 0.13 vs. 0.19 | 20.9 vs. 23.3†§ | C.E. |
| NOBORI (Terumo) (31) | Biolimus A9 (15.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | 45%, 30 | SS | 112/10† | Abluminal PLA (6–9) | RCT (BES n = 153 vs. PES n = 90) | 9 | 0.11 vs. 0.32* | 0.7 vs. 6.2* | C.E. |
| Axcess (Devax Inc) (32) | Biolimus A9 (22 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | 45%, 30 | Nitinol | 152/15† | Abluminal PLA (6–9) | Registry (n = 302) | 9 | 0.29 MB 0.29 SB | 2.3 MB 4.8 SB | C.E. |
| XTENT (Xtent) (33,34) | Biolimus A9 (15.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | 45%, 30 | CoCr | NA | Abluminal PLA (6–9) | Registry (n = 100) | 6 | 0.22 | 7.5 | C.E. |
| SYNERGY (Boston Scientific) (35) | Everolimus (LD 56 $\mu\text{g}/20\text{ mm}$) (SD 113 $\mu\text{g}/20\text{ mm}$) | 50%, 60 | PCr | 71/3 (LD) 4 (SD) | PLGA Rollcoat Abluminal (3) | RCT (SD vs. LD vs. PROMUS Element n = 291) | 6 | NA | NA | Ongoing trials— to start 2010 |
| Combo (OrbusNeich) (37) | EPC + sirolimus (5 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | NA | SS | NA | Abluminal | NA | NA | NA | NA | FIM—started Dec 2009 |
| Elixir Myolimus (Elixir Medical) (38) | Myolimus (3 $\mu\text{g}/\text{mm}$) | 90%, 90 | CoCr | 80/<3 | Abluminal PLA (6–9) | FIM (n = 15) | 6 | 0.15 | 0 | Trials—ongoing |
| Infinitum (Sahajanand) (39,40) | Paclitaxel (122 $\mu\text{g}/19\text{ mm}$) | 50%, 9–11 | SS | 80/4–5 | PLLA PLGA, PLC PVP (7) | RCT (Infinn n = 111 vs. BMS n = 57) | 9 | 0.54 vs. 0.90† | 8.3 vs. 25.5* | C.E. |
| JACTAX Liberté (Boston Scientific) (41) | Paclitaxel (9.2 $\mu\text{g}/16\text{ mm}$) | 100%, 60 | SS | 97/<1† | JAC polymer Abluminal (4) | FIM (n = 103) | 9 | 0.33 | 5.2 | Trials—ongoing |

All differences are not significant unless stated. *p < 0.05; †p < 0.001; ‡abluminal polymer; §noninteriority.

BES = biolimus-eluting stent(s); BMS = bare-metal stent(s); CoCr = cobalt chromium; EPC = endothelial progenitor capture; JAC = juxtaposed Abluminal Coating; LD = low dose; NA = not available; PLC = 75/25 poly L-lactide-co-caprolactone; PLGA = 50:50 poly L-lactide-co-glycolide; PLLA = poly-L-lactide acid; PCr = platinum chromium; PVP = polyvinyl pyrrolidone; SD = standard dose; SES = sirolimus-eluting stent(s); SS = stainless steel; tbc = to be confirmed; other abbreviations as in Table 1.

Der NEVO™ Stent (Cordis) ist, wie der Stent, der in dieser Arbeit evaluiert wurde, ein CoCr-Stent mit einem PLGA-Polymer (polylactid-co-glycol) und Sirolimus beschichtet. Dieser Stent hat die Besonderheit, dass Polymer und Wirkstoff in Reservoirs gespeichert sind, sodass die Notwendigkeit einer Oberflächenbeschichtung mit Polymer entfällt. Durch diese Technik konnte der Gewebe-Polymerkontakt um > 75% verringert werden, weiterhin sind die Ergebnisse im Vergleich mit TAXUS® Liberté Stent vielversprechend (Abizaid, 2010). NEVO II und III sind geplant und werden mit Spannung erwartet.

Auch der Supralimus Stent aus Indien ähnelt dem in dieser Studie getesteten Stent. Er beinhaltet allerdings einen Polymermix aus PLLA (poly-l-lactic acid), PLGA (polylactid-co-glycol), PLC (75/25 poly l-lactide-co-caprolactone) und PVP (polyvinylpyrrolidon, Polyvidon). Diese Mischung degeneriert innerhalb von 7 Monaten vollständig. Auch dieser Stent lieferte ermutigende Ergebnisse in der SERIES I FIM Studie. Restenose 0% und LLL 0.09+/- 0.37 mm im 6-Monats follow-up, sowie nach 30 Monaten TVR von 4% und 0% ST (Dani et al., 2008), ähnliche Ergebnisse lieferte die größere Anschlussstudie eSERIES (Costa, 2010).

Lemos et al. verglichen den Supralimus Stent und einen Paclitaxel-beschichteten Stent, beide mit identischem Polymer und Stentgerüst, aber unterschiedlichen Wirkstoffen mit einem BMS. Beide DES hatten signifikant weniger MACE und TVR nach 9- und nach 12-Monaten. Außerdem hat wiederum der SES Stent signifikant geringeren LLL als der PES (Lemos et al., 2009).

Ein weiterer Ansatz der Weiterentwicklung in der Stentforschung bilden die polymerfreien DES. Mögliche Vorteile sind das Entfallen der Komplikationen durch ein Polymer, besonders in der Langzeitbetrachtung, verbesserte Heilung, verbesserte Oberflächenstruktur der Stentstreben, da kein Polymer sich davon gelöst hat (Otsuka et al., 2007, Basalus et al., 2009) und möglicherweise eine Reduktion der dualen Anti-Thrombozytenaggregationstherapie.

Es gibt unterschiedliche Prinzipien, die eine polymerfreie Medikamentenfreigabe ermöglichen: 1. Bindung an einen nicht-polymer, bioabsorbierbaren Carrier 2. Poren in der Stentstrebenoberfläche (die entgegen früheren Mutmaßungen nicht zu einer erhöhten Anzahl an adverse events führten (Dibra et al., 2005b)) und 3. Kovalente Bindungen oder Kristallisation. Momentan ist der YUKON DES (Translumina, Hechingen, Germany) in Europa erhältlich und weitere befinden sich in der klinischen Erprobung. YUKON hat eine

Besonderheit: die zu applizierende Sirolimusmenge ist frei wählbar und wird kurz vor der Implantation im Katheterlabor aufgetragen. Die Oberfläche der Stentstreben hat kleine Poren, sodass ein Polymer nicht notwendig ist (Wessely et al., 2005). Diese Technik scheint eine signifikant größere Neointimadicke und eine bessere Einheilung der Stentstreben gegenüber einem herkömmlichen SES zu fördern (Moore et al., 2009). ISAR-Test zeigte keine schlechteren Ergebnisse für den YUKON Stent im Vergleich mit PES (Mehilli et al., 2006, Ruef et al., 2008). Signifikant weniger LLL zwischen 6-8 Monaten und 2 Jahren hat der YUKON im Vergleich mit SES und PES erzielen können (Byrne et al., 2009). Langzeiterfolge könnten, wie beim ZES, weniger in-Stent Restenosen durch bessere intravaskuläre Einheilung sein. Definitive klinische Daten fehlen.

Zusammenfassend kann man schließen, dass polymerfreie DES eine Reduktion von späten Restenosen bei gleichbleibender Sicherheit verglichen mit DES der ersten Generation bieten könnten (Garg and Serruys, 2010b).

In der Beschichtung von Stents gibt es ebenfalls neue Ansätze. So wurden beispielsweise Stents mit Antikörpern (AK) beschichtet: GenousTM R-Stent (Orbus Neich, Fort Lauderdale, Florida). Die CD-34 AK waren präklinisch in der Lage endotheliale Progenitorzellen (EPC) zu binden und dadurch die Heilung zu verbessern. Leider sind diese AK nicht spezifisch und führen potenziell zu einer neointimalen Proliferation (Garg et al., 2010, Inoue et al., 2007) und damit ebenfalls zu weniger ST. Ermutigende Resultate auch in den Studien HEALING und eHEALING (Aoki et al., 2005a, de Winter, 2009, Duckers et al., 2007)

Der Ansatz über die EPC wurde auch beim ComboTM Stent (Orbus Neich) verwandt, kombiniert mit einer abluminalen Dosis Sirolimus und einem bioabsorbierbaren Polymer. Diese Kombination mag in der Lage sein eine verbesserte Balance zwischen Stentendothelialisierung und möglichst geringer Neointimaprolieration verglichen mit SES und GanousTM Stent zu bieten (Granada et al., 2010). Weitere Evaluationen mit größeren Teilnehmerzahlen sind zur abschließenden Beurteilung notwendig.

Der Igaki-Tamai[®]-Stent aus Japan ist der Vorreiter und einer der ersten vollständig biodegenerablen Stents. Sein Wirkstoff ist die polymere Milchsäure (poly-l-lactic acid/ PLLA), also ein auf molekularer Ebene ähnliches Polymer wie das auf dem in dieser Studie

verwandten Rapamycin Stent. Er besteht aus einer Zick-Zack-Helix und wurde in 15 Patienten getestet. Dieser Stent ist vollständig biodegenerabel und in der Lage ein Medikament lokal abzugeben. Innerhalb von 18-24 Monaten wird der Igaki-Tamai[®]-Stent abgebaut, nachdem er sowohl Ballon-expandierbar als auch durch Körpertemperatur selbst entfaltend ist. Das Ergebnis lieferte keine MACE oder ST in den ersten 30 Tagen und eine TLR im 6-Monats-follow-up. Der LLL war mit BMS vergleichbar und damit war der Verdacht der erhöhten neointimalen Proliferation ausgeräumt (Tamai et al., 2000). Die 10-Jahres-Überlebensraten frei von Tod, MACE, MI und TLR betrugen 89%, 98%, 60%, 76% (Nishio et al., 2010). Anfängliche Zweifel die Temperatur auf die der Stent erhitzt werden muss betreffend und der möglicherweise folgenden Nekrose der Arterienwand, bestätigten sich nicht, sodass momentan über eine Beschichtung dieses biodegenerablen Stents nachgedacht wird.

Selbstexpandierende Stents (SE) waren die ersten Stents, die in Koronararterien implantiert wurden (Sigwart et al., 1987) wurden aber schnell von den ballonexpandierbaren Stents abgelöst.

Dennoch bieten selbstexpandierende Stents zusätzlich zu einem vergleichbaren Outcome niedrigere Randaufreibungsraten (edge dissections) (Hirayama et al., 2000), weniger Seitenastverschlüsse und positives remodeling (Konig et al., 2002) als ballonexpandierbare Stents. Weiterhin scheinen die SE die intravaskulären Verletzungen zu minimieren, was in der Folge möglicherweise zu einer geringeren Neointimahyperplasie und einem vergrößerten Lumen führt (Joner et al., 2010). Kritisch zu betrachten sind: die Schwierigkeit den Lumendurchmesser bei einem selbstexpandierenden Stent zu treffen, der folgende elastic recoil und die Schwierigkeiten der Stentapplikation (vorwärts abspringen vom Applikationsgerät). Auch die Stentstrebendicke bleibt im Fokus. Momentan werden SE Stents für Bifurkationsläsionen, vulnerable Plaques und Läsionen in sehr kleinen Gefäßen erforscht.

Auch drug eluting balloons (DEB) werden weiterentwickelt. DEB haben ihre Effektivität schon unter Beweis gestellt, dennoch hat der Vergleich mit DES in de novo Läsionen uneinheitliche Ergebnisse geliefert. Keiner der DEB hat bis jetzt eine FDA Erlaubnis, wohingegen in Europa bereits mehrere DEB zugelassen sind. Weitere Studien werden zur Evaluation dieser Technik notwendig sein, um in den kommerziellen Gebrauch aufgenommen zu werden (Garg and Serruys, 2010b)

6. Zusammenfassung (inkl. englischer Zusammenfassung)

Zusammenfassend kann aus dieser Studie entnommen werden, dass der getestete Rapamycin-Stent (+ Camouflage[®] Nanocoating) in der Lage ist die Neointimaproliferation und damit die Gefahr der Restenose signifikant zu senken. Weiterhin scheint dieser Stent durch seine antithrombogene Beschichtung in der Lage zu sein die Einheilung in die Gefäßwand zu verbessern, was möglicherweise durch die verbesserte vaskuläre Einheilung zu weniger Stentthrombosen führt. Die bessere Biokompatibilität und die damit verbundene verbesserte Einheilung könnten außerdem dazu führen, dass die momentan noch zwingend notwendige antikoagulative Therapie verkürzt oder herunterdosiert werden kann. Durch die Beschichtung mit Camouflage[®] Nanocoating ist es gelungen die erzielte Senkung der Restenosen durch eine besonders gute Biokompatibilität zu ergänzen. Gemeinsam sind diese beiden Komponenten möglicherweise in der Lage eine wiederholt verminderte Rate an Restenosen und Stentthrombosen zu erzielen.

Weiteren Forschungsbedarf gibt es an vielen Stellen. Diese Studie ist als Pilotstudie anzusehen, die eine Möglichkeit der Verbesserung in der Therapie von Arteriosklerose im weitesten Sinne aufzeigt. Zukünftige Studien müssen evaluieren, ob 1. Sirolimus tatsächlich der optimale Wirkstoff ist, ob 2. das verwandte Polymer die beste Bioverträglichkeit hat und ob 3. die Eigenschaften des Stentgerüsts noch weiter optimiert werden können. Der Konkurrenzkampf zwischen PES und SES ist noch immer nicht endgültig entschieden und weitere Wirkstoffe wie Everolimus und Zotarolimus müssen ebenso evaluiert werden, wie neue Konzepte, die ohne Polymere auskommen oder komplett biodegenerable sind. Ebenso bieten DEB möglicherweise eine attraktive Alternative zu den bestehenden Therapiemöglichkeiten.

Es sollten in Zukunft Studien durchgeführt werden, die eine genaue Evaluation der „neointimal coverage“ und der Inzidenz von Stenthrombosen vornehmen und auch deren molekulare Ursachen genauer erforschen, um die Überlegenheit des Rapamycin-Stents (+ Camouflage[®]) weiter zu festigen. Auch das Stentmaterial sollte noch einmal gesondert evaluiert werden. Es wären Studien sinnvoll, die BMS und DES mit dem Camouflage[®]-Stent vergleichen. Weiterhin sollte der Rapamycin-Stent (+Camouflage[®]) mit BMS und SES (ohne Camouflagebeschichtung) verglichen werden. Dies wäre sinnvoll, um die vielen Variablen zu minimieren und exaktere Daten für die Weiterentwicklung der DES zu generieren.

Wenn die präklinische Phase abgeschlossen ist, muss das Konzept Rapamycin (+ Camouflage[®]) in der praktischen Anwendung am Patienten ebenfalls seine Wirksamkeit unter Beweis stellen. Erst dann können endgültige Aussagen zur Überlegenheit dieses Konzeptes gegenüber herkömmlichen Stents und konkurrierenden Verfahren gemacht werden.

Active And Passive Stent Coating- is in-stent restenosis preventable?

Reinke JM, Kalinowski M, Klose, KJ

Background:

Over the last years DES became more important in the treatment of coronary heart disease due to their superiority over BMS. Different DES have proven to be safe and are capable of reducing the complications occurring after BMS implantation such as in-stent restenosis and especially neointimal proliferation within the stent lumen, which is one of the major limitations in BMS usage. In the literature there are still two main limitations to the use of DES: There was evidence that DES still lead to restenosis in general and particularly to restenosis on the stent edges, which is known as the “candy-wrapper-effect”. Furthermore there are studies that showed that the neointimal coverage after DES implantation was not as good as expected possibly due to the anti-proliferative and immunosuppressant effects of the drugs used for the stent coating eventually leading to stent thrombosis. This study focuses on these limitations evaluating restenosis and neointimal coverage in the Camouflage[®]-Stent (passive coating) (Eucatech, Rheinfelden, Germany) and comparing the results with the Rapamycin (+ Camouflage[®]- Nanocoating)- DES (active + passive coating) (Eucatech, Rheinfelden, Germany).

Material and Methods:

Using 9 New Zealand White Rabbits 3 interventions took place. By inflating a balloon catheter in the target vessel and pushing it back and forth three times the induction of an arteriosclerotic plaque was performed. This process was supported by a 1%-cholesterol diet, which all laboratory animals received starting a week after intervention. Four weeks later a PCI was performed and the above mentioned stents were implanted in the superficial femoral arteries of the animal to dilate the induced stenosis. After another four weeks the animals were euthanized and the SFAs (superficial femoral arteries) were taken out for fixation in Technovit 9100 (Kulzer GmbH Wehrheim, Germany), which induces a chemical polymerization. The plastic blocs were thin-sectioned, polished and Giemsa stained so that the microscopic evaluation of the neointimal proliferation was possible.

Results:

Comparing the Camouflage[®]-Stent (passive coating) and Rapamycin (+ Camouflage[®]-Nanocoating)-DES (active + passive coating) we found significantly less intima proliferation in the Rapamycin (763,2 mm²) coated stent than in the stent that was covered with Camouflage coating only (878,3 mm²) ($p = 0.0088$). We also took a closer look on the restenosis specifically on the stent edges and in the middle of the stent and found that there is significantly more restenosis on the stent edges for both groups (Camouflage $p < 0,0001$, Rapamycin $p = 0,0006$), but comparing the intima proliferation on the stent edges between the two groups there was significantly less restenosis for the Rapamycin group ($p < 0,0001$). The slightly increased restenosis in the middle of the Rapamycin stent was not significant ($p = 0,2115$).

Furthermore we evaluated the stent strut coverage microscopically and found 26,89% naked stent struts and 3,361% extended overgrowth resulting in a thick neointima in the Rapamycin group, whereas in the Camouflage group there was missing stent coverage in 41,66% and extended overgrowth in 11,66%.

Conclusion:

On the basis of the results in this study, we conclude that the use of an actively and passively coated CoCr-Stent (Rapamycin (+ Camouflage[®]-Nanocoating)-DES) may reduce in-stent restenosis due to less intima proliferation and may therefore lead to decreased in-stent thrombosis and improved healing in the vessel wall due to better strut coverage. But further evaluation will be necessary to state a general recommendation.

7. Literatur

- (1991a) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 325, 445-53.
- (1991b) MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 337, 1235-43.
- (1993) Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb*, 13, 1291-8.
- ABBOTT, J. D., VOSS, M. R., NAKAMURA, M., COHEN, H. A., SELZER, F., KIP, K. E., VLACHOS, H. A., WILENSKY, R. L. & WILLIAMS, D. O. (2007) Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2029-36.
- ABIZAID, A. (2010) The NEVO RES Elution I study: a randomized multi-center comparison of the NEVO reservoir-based Sirolimus-eluting stent with the TAXUS Liberte Paclitaxel-eluting stent: first presentation of the 12-month outcomes. *Paper presented at: EuroPCR; May 25-28, 2010; Paris, France.*
- ABOU-CHEBL, A., BASHIR, Q. & YADAV, J. S. (2005) Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: initial experience and midterm angiographic follow-up. *Stroke*, 36, e165-8.
- ACHARYA, G. & PARK, K. (2006) Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev*, 58, 387-401.
- AGOSTONI, P., SANGIORGI, G. M. & BIONDI-ZOCCAI, G. G. (2007) Treatment of restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*, 356, 1071-2; author reply 1072-3.
- AIROLDI, F., COLOMBO, A., MORICI, N., LATIB, A., COSGRAVE, J., BUELLESFELD, L., BONIZZONI, E., CARLINO, M., GERCKENS, U., GODINO, C., MELZI, G., MICHEV, I., MONTORFANO, M., SANGIORGI, G. M., QASIM, A., CHIEFFO, A., BRIGUORI, C. & GRUBE, E. (2007) Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*, 116, 745-54.
- ALBIERO, R., ADAMIAN, M., KOBAYASHI, N., AMATO, A., VAGHETTI, M., DI MARIO, C. & COLOMBO, A. (2000) Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan Dose-Response Study. *Circulation*, 101, 18-26.
- ALFONSO, F., PEREZ-VIZCAYNO, M. J., HERNANDEZ, R., BETHENCOURT, A., MARTI, V., LOPEZ-MINGUEZ, J. R., ANGEL, J., INIGUEZ, A., MORIS, C., CEQUIER, A., SABATE, M., ESCANED, J., JIMENEZ-QUEVEDO, P., BANUELOS, C., SUAREZ, A. & MACAYA, C. (2008) Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1621-7.

- ALFONSO, F., PEREZ-VIZCAYNO, M. J., RUIZ, M., SUAREZ, A., CAZARES, M., HERNANDEZ, R., ESCANED, J., BANUELOS, C., JIMENEZ-QUEVEDO, P. & MACAYA, C. (2009) Coronary aneurysms after drug-eluting stent implantation: clinical, angiographic, and intravascular ultrasound findings. *J Am Coll Cardiol*, 53, 2053-60.
- ALFONSO, F., ZUECO, J., CEQUIER, A., MANTILLA, R., BETHENCOURT, A., LOPEZ-MINGUEZ, J. R., ANGEL, J., AUGE, J. M., GOMEZ-RECIO, M., MORIS, C., SEABRA-GOMES, R., PEREZ-VIZCAYNO, M. J. & MACAYA, C. (2003) A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42, 796-805.
- AMERICANHEARTASSOCIATION (2002) Heart and stroke statistical update Dallas: AHA.
- AMOLS, H. I., ZAIDER, M., WEINBERGER, J., ENNIS, R., SCHIFF, P. B. & REINSTEIN, L. E. (1996) Dosimetric considerations for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36, 913-21.
- AOKI, J., ABIZAID, A. C., ONG, A. T., TSUCHIDA, K. & SERRUYS, P. W. (2005a) Serial assessment of tissue growth inside and outside the stent after implantation of drug-eluting stent in clinical trials. - Does delayed neointimal growth exist? *EuroIntervention*, 1, 235-55.
- AOKI, J., COLOMBO, A., DUDEK, D., BANNING, A. P., DRZEWIECKI, J., ZMUDKA, K., SCHIELE, F., RUSSELL, M. E., KOGLIN, J. & SERRUYS, P. W. (2005b) Persistent remodeling and neointimal suppression 2 years after polymer-based, paclitaxel-eluting stent implantation: insights from serial intravascular ultrasound analysis in the TAXUS II study. *Circulation*, 112, 3876-83.
- AOKI, J., KIRTANE, A., LEON, M. B. & DANGAS, G. (2008) Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*, 1, 14-21.
- AOKI, J., LANSKY, A. J., MEHRAN, R., MOSES, J., BERTRAND, M. E., MCLAURIN, B. T., COX, D. A., LINCOFF, A. M., OHMAN, E. M., WHITE, H. D., PARISE, H., LEON, M. B. & STONE, G. W. (2009) Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*, 119, 687-98.
- APPLEGATE, R. J., SACRINTY, M. T., KUTCHER, M. A., SANTOS, R. M., GANDHI, S. K., BAKI, T. T. & LITTLE, W. C. (2008) "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 51, 607-14.
- ARAMPATZIS, C. A., LEMOS, P. A., HOYE, A., SAIA, F., TANABE, K., VAN DER GIESSEN, W. J., SMITS, P. C., MCFADDEN, E., DE FEYTER, P. & SERRUYS, P. W. (2004) Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*, 62, 292-6; discussion 297.
- ARAMPATZIS, C. A., LEMOS, P. A., TANABE, K., HOYE, A., DEGERTEKIN, M., SAIA, F., LEE, C. H., RUITER, A., MCFADDEN, E., SIANOS, G., SMITS, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J., DE FEIJTER, P., VAN DOMBURG, R. & SERRUYS, P. W. (2003) Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 92, 327-9.
- AWATA, M., KOTANI, J., UEMATSU, M., MOROZUMI, T., WATANABE, T., ONISHI, T., IIDA, O., SERA, F., NANTO, S., HORI, M. & NAGATA, S. (2007) Serial

- angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation*, 116, 910-6.
- AWATA, M., NANTO, S., UEMATSU, M., MOROZUMI, T., WATANABE, T., ONISHI, T., IIDA, O., SERA, F., KOTANI, J., HORI, M. & NAGATA, S. (2008) Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 52, 789-90.
- AXEL, D. I., KUNERT, W., GOGGELMANN, C., OBERHOFF, M., HERDEG, C., KUTTNER, A., WILD, D. H., BREHM, B. R., RIESSEN, R., KOVEKER, G. & KARSCH, K. R. (1997) Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*, 96, 636-45.
- BABAPULLE, M. N. & EISENBERG, M. J. (2002a) Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation*, 106, 2734-40.
- BABAPULLE, M. N. & EISENBERG, M. J. (2002b) Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation*, 106, 2859-66.
- BAIM, D. S. (2004) New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. *Curr Opin Cardiol*, 19, 593-7.
- BAIM, D. S., LEVINE, M. J., LEON, M. B., LEVINE, S., ELLIS, S. G. & SCHATZ, R. A. (1993) Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the U.S. multicenter experience. The U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am J Cardiol*, 71, 364-6.
- BAKHAI, A., STONE, G. W., MAHONEY, E., LAVELLE, T. A., SHI, C., BEREZIN, R. H., LAHUE, B. J., CLARK, M. A., LACEY, M. J., RUSSELL, M. E., ELLIS, S. G., HERMILLER, J. B., COX, D. A. & COHEN, D. J. (2006) Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol*, 48, 253-61.
- BASALUS, M. W., ANKONE, M. J., VAN HOUWELINGEN, G. K., DE MAN, F. H. & VON BIRGELEN, C. (2009) Coating irregularities of durable polymer-based drug-eluting stents as assessed by scanning electron microscopy. *EuroIntervention*, 5, 157-65.
- BAVRY, A. A., KUMBHANI, D. J., HELTON, T. J. & BHATT, D. L. (2005) What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 45, 941-6.
- BEADENKOPF, W. G., DAOUD, A. S. & LOVE, B. M. (1964) Calcification in the Coronary Arteries and Its Relationship to Arteriosclerosis and Myocardial Infarction. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 92, 865-71.
- BEIJK, M. A., NEUMANN, F. J., WIEMER, M., GRUBE, E., HAASE, J., THUESSEN, L., HAMM, C., VELDHOF, S., DORANGE, C., SERRUYS, P. W. & PIEK, J. J. (2007) Two-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary artery stenosis (The SPIRIT FIRST Trial). *EuroIntervention*, 3, 206-12.
- BENGTSON, J. R., MARK, D. B., HONAN, M. B., RENDALL, D. S., HINOHARA, T., STACK, R. S., HLATKY, M. A., CALIFF, R. M., LEE, K. L. & PRYOR, D. B. (1990) Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol*, 65, 28-34.
- BEOHAR, N., DAVIDSON, C. J., KIP, K. E., GOODREAU, L., VLACHOS, H. A., MEYERS, S. N., BENZULY, K. H., FLAHERTY, J. D., RICCIARDI, M. J., BENNETT, C. L. & WILLIAMS, D. O. (2007) Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA*, 297, 1992-2000.

- BERLINER, J. A., NAVAB, M., FOGELMAN, A. M., FRANK, J. S., DEMER, L. L., EDWARDS, P. A., WATSON, A. D. & LUSIS, A. J. (1995) Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*, 91, 2488-96.
- BEST, P. J., LENNON, R., TING, H. H., BELL, M. R., RIHAL, C. S., HOLMES, D. R. & BERGER, P. B. (2002) The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1113-9.
- BISCHOF, M., BRIEL, M., BUCHER, H. C. & NORDMANN, A. (2009) Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents in a US Medicare Setting: A Cost-Utility Analysis with 3-Year Clinical Follow-Up Data. *Value Health*.
- BITTL, J. A., CHEW, D. P., TOPOL, E. J., KONG, D. F. & CALIFF, R. M. (2004) Meta-analysis of randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus atherectomy, cutting balloon atherotomy, or laser angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 43, 936-42.
- BONATI, L. H., DOBSON, J., ALGRA, A., BRANCHEREAU, A., CHATELLIER, G., FRAEDRICH, G., MALI, W. P., ZEUMER, H., BROWN, M. M., MAS, J. L. & RINGLEB, P. A. (2010) Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 376, 1062-73.
- BOSIERS, M., PEETERS, P., DELOOSE, K., VERBIST, J. & SPROUSE, R. L., 2ND (2005) Selection of treatment for patients with carotid artery disease: medication, carotid endarterectomy, or carotid artery stenting. *Vascular*, 13, 92-7.
- BOSSI, I., KLERSY, C., BLACK, A. J., CORTINA, R., CHOSSAT, R., CASSAGNEAU, B., JORDAN, C., LABORDE, J. C., LAURENT, J. P., BERNIES, M., FAJADET, J. & MARCO, J. (2000) In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 35, 1569-76.
- BOSTROM, K., WATSON, K. E., HORN, S., WORTHAM, C., HERMAN, I. M. & DEMER, L. L. (1993) Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 91, 1800-9.
- BOULANGER, C. M., TANNER, F. C., BEA, M. L., HAHN, A. W., WERNER, A. & LUSCHER, T. F. (1992) Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*, 70, 1191-7.
- BRAND, K., BANKA, C. L., MACKMAN, N., TERKELTAUB, R. A., FAN, S. T. & CURTISS, L. K. (1994) Oxidized LDL enhances lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in human adherent monocytes. *Arterioscler Thromb*, 14, 790-7.
- BRAR, S. S., KIM, J., BRAR, S. K., ZADEGAN, R., REE, M., LIU, I. L., MANSUKHANI, P., AHARONIAN, V., HYETT, R. & SHEN, A. Y. (2008) Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2220-7.
- BRASEN, J. H. & NIENDORF, A. (1997) [Atherosclerosis. Formal pathogenesis, classification and functional significance]. *Pathologe*, 18, 218-27.
- BRODIE, B. R., STUCKEY, T., DOWNEY, W., HUMPHREY, A., BRADSHAW, B., METZGER, C., HERMILLER, J., KRAININ, F., JUK, S., CHEEK, B., DUFFY, P., SMITH, H., EDMUNDS, J., VARANASI, J. & SIMONTON, C. A. (2008) Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) group. *JACC Cardiovasc Interv*, 1, 405-14.

- BROTT, T. G., HOBSON, R. W., 2ND, HOWARD, G., ROUBIN, G. S., CLARK, W. M., BROOKS, W., MACKEY, A., HILL, M. D., LEIMGRUBER, P. P., SHEFFET, A. J., HOWARD, V. J., MOORE, W. S., VOEKS, J. H., HOPKINS, L. N., CUTLIP, D. E., COHEN, D. J., POPMA, J. J., FERGUSON, R. D., COHEN, S. N., BLACKSHEAR, J. L., SILVER, F. L., MOHR, J. P., LAL, B. K. & MESCHIA, J. F. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 363, 11-23.
- BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232, 34-47.
- BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. (1990) Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature*, 343, 508-9.
- BRUNNER-LA ROCCA, H. P., KAISER, C., BERNHEIM, A., ZELLWEGER, M. J., JEGER, R., BUSER, P. T., OSSWALD, S. & PFISTERER, M. (2007) Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitats Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet*, 370, 1552-9.
- BUNDESAMT, S. (Stand Februar 2011) www.destatis.de.
- BUTZAL, M., LOGES, S., SCHWEIZER, M., FISCHER, U., GEHLING, U. M., HOSSFELD, D. K. & FIEDLER, W. (2004) Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res*, 300, 65-71.
- BYRNE, R. A., IJIMA, R., MEHILLI, J., PINIECK, S., BRUSKINA, O., SCHOMIG, A. & KASTRATI, A. (2009) Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 291-9.
- CANOUI-POITRINE, F., JEANBLANC, G., ALBERTI, C., ARMOOGUM, P., CEBRIAN, A., CARRIE, D., HENRY, P., TEIGER, E., SLAMA, M., SPAULDING, C. & DURAND-ZALESKI, I. (2009) Cost effectiveness of sirolimus-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: insights from the TYPHOON trial. *Appl Health Econ Health Policy*, 7, 19-29.
- CARROZZA, J. P., JR. (2004) Sirolimus-eluting stents: does a great stent still need a good interventionalist? *J Am Coll Cardiol*, 43, 1116-7.
- CARTER, A. J., LAIRD, J. R., BAILEY, L. R., HOOPES, T. G., FARB, A., FISCHELL, D. R., FISCHELL, R. E., FISCHELL, T. A. & VIRMANI, R. (1996a) Effects of endovascular radiation from a beta-particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model. A dose-response study. *Circulation*, 94, 2364-8.
- CARTER, A. J., LAIRD, J. R., KUFUS, W. M., BAILEY, L., HOOPES, T. G., REEVES, T., FARB, A. & VIRMANI, R. (1996b) Coronary stenting with a novel stainless steel balloon-expandable stent: determinants of neointimal formation and changes in arterial geometry after placement in an atherosclerotic model. *J Am Coll Cardiol*, 27, 1270-7.
- CARTER, A. J., SCOTT, D., BAILEY, L., HOOPES, T., JONES, R. & VIRMANI, R. (1999) Dose-response effects of ³²P radioactive stents in an atherosclerotic porcine coronary model. *Circulation*, 100, 1548-54.
- CASTAGNA, M. T., MINTZ, G. S., LEIBOFF, B. O., AHMED, J. M., MEHRAN, R., SATLER, L. F., KENT, K. M., PICHARD, A. D. & WEISSMAN, N. J. (2001) The contribution of "mechanical" problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J*, 142, 970-4.

- CASTELLOT, J. J., JR., ADDONIZIO, M. L., ROSENBERG, R. & KARNOVSKY, M. J. (1981) Cultured endothelial cells produce a heparinlike inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol*, 90, 372-9.
- CHEN, M. S., JOHN, J. M., CHEW, D. P., LEE, D. S., ELLIS, S. G. & BHATT, D. L. (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*, 151, 1260-4.
- CHEN, S. L., YE, F., ZHANG, J. J., LIU, Z. Z., SHAN, S. J., SUN, X. W., ZHANG, A. P., CHEN, J. G., XU, Y. W., YANG, S., CHEN, F. & LUO, W. P. (2009) Different edge effects of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents on proximal and distal edges in patients with unstable angina: serial intravascular ultrasound analysis. *Chin Med J (Engl)*, 122, 1603-9.
- CHENEAU, E., LEBORGNE, L., MINTZ, G. S., KOTANI, J., PICHARD, A. D., SATLER, L. F., CANOS, D., CASTAGNA, M., WEISSMAN, N. J. & WAKSMAN, R. (2003) Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*, 108, 43-7.
- CHENG, J. M., ONUMA, Y., PIAZZA, N., NUIS, R. J., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2010) Comparison of five-year outcome of octogenarians undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting versus bare-metal stents (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol*, 106, 1376-81.
- CHIEFFO, A., STANKOVIC, G., BONIZZONI, E., TSAGALOU, E., IAKOVOU, I., MONTORFANO, M., AIROLDI, F., MICHEV, I., SANGIORGI, M. G., CARLINO, M., VITRELLA, G. & COLOMBO, A. (2005) Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation*, 111, 791-5.
- CHOI, C. U., RHA, S. W., CHEN, K. Y., LI, Y. J., PODDAR, K. L., JIN, Z., MINAMI, Y., SUH, S. Y., NA, J. O., LIM, H. E., KIM, J. W., KIM, E. J., PARK, C. G., SEO, H. S. & OH, D. J. (2009) Lack of clinical benefit of improved angiographic results with sirolimus-eluting stents compared with Paclitaxel and zotarolimus-eluting stents in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*, 73, 2229-35.
- COEN, V., SERRUYS, P., SAUERWEIN, W., ORECCHIA, R., VON ROTTKAY, P., COUCKE, P., EHNERT, M., URBAN, P., BONAN, R. & LEVENDAG, P. (2003) Reno, a European postmarket surveillance registry, confirms effectiveness of coronary brachytherapy in routine clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55, 1019-26.
- COHEN, D. J., BAKHAI, A., SHI, C., GITHIORA, L., LAVELLE, T., BEREZIN, R. H., LEON, M. B., MOSES, J. W., CARROZZA, J. P., JR., ZIDAR, J. P. & KUNTZ, R. E. (2004) Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation*, 110, 508-14.
- COLOMBO, A. & CHIEFFO, A. (2007) Drug-eluting stent update 2007: part III: Technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease). *Circulation*, 116, 1424-32.
- COLOMBO, A., MOSES, J. W., MORICE, M. C., LUDWIG, J., HOLMES, D. R., JR., SPANOS, V., LOUVARD, Y., DESMEDT, B., DI MARIO, C. & LEON, M. B. (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 109, 1244-9.

- COLOMBO, A., ORLIC, D., STANKOVIC, G., CORVAJA, N., SPANOS, V., MONTORFANO, M., LIISTRO, F., CARLINO, M., AIROLDI, F., CHIEFFO, A. & DI MARIO, C. (2003) Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation*, 107, 2178-80.
- COOK, S. & WINDECKER, S. (2009) Early stent thrombosis: past, present, and future. *Circulation*, 119, 657-9.
- CORNHILL, J. F., HERDERICK, E. E. & STARY, H. C. (1990) Topography of human aortic sudanophilic lesions. *Monogr Atheroscler*, 15, 13-9.
- COSTA, J. R., JR., ABIZAID, A., FERES, F., COSTA, R., SEIXAS, A. C., MAIA, F., TANAJURA, L. F., STAICO, R., SIQUEIRA, D., MEREDITH, L., BHAT, V., YAN, J., ORMISTON, J., SOUSA, A. G., FITZGERALD, P. & SOUSA, J. E. (2008) EXCELLA First-in-Man (FIM) study: safety and efficacy of novolimus-eluting stent in de novo coronary lesions. *EuroIntervention*, 4, 53-8.
- COSTA, M. A. & SIMON, D. I. (2005) Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*, 111, 2257-73.
- COSTA, R. (2010) Complex patients with coronary artery disease treated with the novel Supralimus Sirolimus-eluting Stents: preliminary results of the prospective, multicentre, non-randomised E-Series trial. *paper presented at: EuroPCR; May 19-22, 2010; Barcelona, Spain.*
- CREMERS, B., BIEDERMANN, M., MAHNKOPF, D., BOHM, M. & SCHELLER, B. (2009a) Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol*, 98, 325-30.
- CREMERS, B., SPECK, U., KAUFELS, N., MAHNKOPF, D., KUHLE, M., BOHM, M. & SCHELLER, B. (2009b) Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost*, 101, 201-6.
- CUSHING, S. D., BERLINER, J. A., VALENTE, A. J., TERRITO, M. C., NAVAB, M., PARHAMI, F., GERRITY, R., SCHWARTZ, C. J. & FOGELMAN, A. M. (1990) Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 5134-8.
- CUTLIP, D. E., BAIM, D. S., HO, K. K., POPMA, J. J., LANSKY, A. J., COHEN, D. J., CARROZZA, J. P., JR., CHAUHAN, M. S., RODRIGUEZ, O. & KUNTZ, R. E. (2001) Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 103, 1967-71.
- CUTLIP, D. E., CHAUHAN, M. S., BAIM, D. S., HO, K. K., POPMA, J. J., CARROZZA, J. P., COHEN, D. J. & KUNTZ, R. E. (2002) Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 40, 2082-9.
- CUTLIP, D. E., CHHABRA, A. G., BAIM, D. S., CHAUHAN, M. S., MARULKAR, S., MASSARO, J., BAKHAI, A., COHEN, D. J., KUNTZ, R. E. & HO, K. K. (2004) Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*, 110, 1226-30.
- CUTLIP, D. E., WINDECKER, S., MEHRAN, R., BOAM, A., COHEN, D. J., VAN ES, G. A., STEG, P. G., MOREL, M. A., MAURI, L., VRANCKX, P., MCFADDEN, E., LANSKY, A., HAMON, M., KRUCOFF, M. W. & SERRUYS, P. W. (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, 2344-51.
- DAEMEN, J., KUKREJA, N., VAN TWISK, P. H., ONUMA, Y., DE JAEGERE, P. P., VAN DOMBURG, R. & SERRUYS, P. W. (2008) Four-year clinical follow-up of the

- rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol*, 101, 1105-11.
- DAEMEN, J., WENAWESER, P., TSUCHIDA, K., ABRECHT, L., VAINA, S., MORGER, C., KUKREJA, N., JUNI, P., SIANOS, G., HELLIGE, G., VAN DOMBURG, R. T., HESS, O. M., BOERSMA, E., MEIER, B., WINDECKER, S. & SERRUYS, P. W. (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*, 369, 667-78.
- DANI, S., KUKREJA, N., PARIKH, P., JOSHI, H., PRAJAPATI, J., JAIN, S., THANVI, S., SHAH, B. & DUTTA, J. P. (2008) Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic and 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention*, 4, 59-63.
- DE FEYTER, P. J., DE JAEGERE, P. P. & SERRUYS, P. W. (1994) Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J*, 127, 643-51.
- DE FEYTER, P. J., KAY, P., DISCO, C. & SERRUYS, P. W. (1999) Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation*, 100, 1777-83.
- DE JONG, W. H., EELCO BERGSMA, J., ROBINSON, J. E. & BOS, R. R. (2005) Tissue response to partially in vitro predegraded poly-L-lactide implants. *Biomaterials*, 26, 1781-91.
- DE LA TORRE-HERNANDEZ, J. M., ALFONSO, F., HERNANDEZ, F., ELIZAGA, J., SANMARTIN, M., PINAR, E., LOZANO, I., VAZQUEZ, J. M., BOTAS, J., DE PRADO, A. P., HERNANDEZ, J. M., SANCHIS, J., NODAR, J. M., GOMEZ-JAUME, A., LARMAN, M., DIARTE, J. A., RODRIGUEZ-COLLADO, J., RUMOROSO, J. R., LOPEZ-MINGUEZ, J. R. & MAURI, J. (2008) Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*, 51, 986-90.
- DE WINTER, R. (2009) Can pro-healing stent make a difference? Final 12-months outcomes from the e-HEALING 5.000 patient registry using the EPC-coated Genous stent. *Paper presented at: Transcatherter Cardiovascular Therapeutics; September 22, 2009; San Francisco, CA.*
- DEGERTEKIN, M., REGAR, E., TANABE, K., SMITS, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J., CARLIER, S. G., DE FEYTER, P., VOS, J., FOLEY, D. P., LIGTHART, J. M., POPMA, J. J. & SERRUYS, P. W. (2003) Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol*, 41, 184-9.
- DEGERTEKIN, M., SERRUYS, P. W., FOLEY, D. P., TANABE, K., REGAR, E., VOS, J., SMITS, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J., VAN DEN BRAND, M., DE FEYTER, P. & POPMA, J. J. (2002) Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, 106, 1610-3.
- DEMER, L. L. (1991) Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to balloon dilation. *Circulation*, 83, 2083-93.
- DEMER LL, W. K., BOSTRÖM K (1994) Mechanism of Calcification in Atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*, 4 (1), 45-49.
- DEMER, L. L., WORTHAM, C. M., DIRKSEN, E. R. & SANDERSON, M. J. (1993) Mechanical stimulation induces intercellular calcium signaling in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol*, 264, H2094-102.

- DEN HEIJER, P., RENSING, B. J., FOLEY, D. P., VAN DEN BOS, A. A., CORBEIJ, H. M., QUARLES VAN UFFORD, M. A., TE RIELE, J. A., ROOSET, P. C. & SERRUYS, P. W. (2004) Clinical and angiographic safety and efficacy trial with a new coronary stent: the RESTOR study of the R Stent. *J Invasive Cardiol*, 16, 402-5.
- DESILVEY, D. L. (2007) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Am J Geriatr Cardiol*, 16, 115-6.
- DETRE, K., HOLUBKOV, R., KELSEY, S., COWLEY, M., KENT, K., WILLIAMS, D., MYLER, R., FAXON, D., HOLMES, D., JR., BOURASSA, M. & ET AL. (1988) Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med*, 318, 265-70.
- DI LORENZO, E., SAURO, R., VARRICCHIO, A., CARBONE, G., CORTESE, G., CAPASSO, M., LANZILLO, T., MANGANELLI, F., MARIELLO, C., SIANO, F., PAGLIUCA, M. R., STANCO, G., ROSATO, G. & DE LUCA, G. (2009) Long-Term outcome of drug-eluting stents compared with bare metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the paclitaxel- or sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in Primary Angioplasty (PASEO) Randomized Trial. *Circulation*, 120, 964-72.
- DIBRA, A., KASTRATI, A., ALFONSO, F., SEYFARTH, M., PEREZ-VIZCAYNO, M. J., MEHILLI, J. & SCHOMIG, A. (2007) Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 49, 616-23.
- DIBRA, A., KASTRATI, A., MEHILLI, J., PACHE, J., SCHUHLEN, H., VON BECKERATH, N., ULM, K., WESSELY, R., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2005a) Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*, 353, 663-70.
- DIBRA, A., KASTRATI, A., MEHILLI, J., PACHE, J., VON OEPEN, R., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2005b) Influence of stent surface topography on the outcomes of patients undergoing coronary stenting: a randomized double-blind controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 65, 374-80.
- DICK, P., SABETI, S., MLEKUSCH, W., SCHLAGER, O., AMIGHI, J., HAUMER, M., CEJNA, M., MINAR, E. & SCHILLINGER, M. (2008) Conventional balloon angioplasty versus peripheral cutting balloon angioplasty for treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis: initial experience. *Radiology*, 248, 297-302.
- DICK, P., WALLNER, H., SABETI, S., LOEWE, C., MLEKUSCH, W., LAMMER, J., KOPPENSTEINER, R., MINAR, E. & SCHILLINGER, M. (2009) Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 74, 1090-5.
- DIXIT, P., HERN-ANDERSON, D., RANIERI, J. & SCHMIDT, C. E. (2001) Vascular graft endothelialization: comparative analysis of canine and human endothelial cell migration on natural biomaterials. *J Biomed Mater Res*, 56, 545-55.
- DORMANDY, J. A. & RUTHERFORD, R. B. (2000) Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*, 31, S1-S296.
- DOUGLAS, P. S., BRENNAN, J. M., ANSTROM, K. J., SEDRAKYAN, A., EISENSTEIN, E. L., HAQUE, G., DAI, D., KONG, D. F., HAMMILL, B., CURTIS, L., MATCHAR, D., BRINDIS, R. & PETERSON, E. D. (2009) Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the

- American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1629-41.
- DRACHMAN, D. E. (2009) Drug-eluting stents in animals and patients: where do we stand today? *Circulation*, 120, 101-3.
- DRAKE, T. A., HANNANI, K., FEI, H. H., LAVI, S. & BERLINER, J. A. (1991) Minimally oxidized low-density lipoprotein induces tissue factor expression in cultured human endothelial cells. *Am J Pathol*, 138, 601-7.
- DRAKE, T. A., MORRISSEY, J. H. & EDGINGTON, T. S. (1989) Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol*, 134, 1087-97.
- DUCKERS, H. J., SILBER, S., DE WINTER, R., DEN HEIJER, P., RENSING, B., RAU, M., MUDRA, H., BENIT, E., VERHEYE, S., WIJNS, W. & SERRUYS, P. W. (2007) Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. *EuroIntervention*, 3, 67-75.
- DUDA, S. H., BOSIERS, M., LAMMER, J., SCHEINERT, D., ZELLER, T., TIELBEEK, A., ANDERSON, J., WIESINGER, B., TEPE, G., LANSKY, A., MUDDE, C., TIELEMANS, H. & BEREGLI, J. P. (2005) Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol*, 16, 331-8.
- DUDA, S. H., PUSICH, B., RICHTER, G., LANDWEHR, P., OLIVA, V. L., TIELBEEK, A., WIESINGER, B., HAK, J. B., TIELEMANS, H., ZIEMER, G., CRISTEA, E., LANSKY, A. & BEREGLI, J. P. (2002) Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation*, 106, 1505-9.
- EDERLE, J., DOBSON, J., FEATHERSTONE, R. L., BONATI, L. H., VAN DER WORP, H. B., DE BORST, G. J., LO, T. H., GAINES, P., DORMAN, P. J., MACDONALD, S., LYRER, P. A., HENDRIKS, J. M., MCCOLLUM, C., NEDERKOORN, P. J. & BROWN, M. M. (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 375, 985-97.
- EISENSTEIN, E. L., ANSTROM, K. J., KONG, D. F., SHAW, L. K., TUTTLE, R. H., MARK, D. B., KRAMER, J. M., HARRINGTON, R. A., MATCHAR, D. B., KANDZARI, D. E., PETERSON, E. D., SCHULMAN, K. A. & CALIFF, R. M. (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 297, 159-68.
- ELLIS, S. G., COLOMBO, A., GRUBE, E., POPMA, J., KOGLIN, J., DAWKINS, K. D. & STONE, G. W. (2007) Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1043-51.
- ELLOZY, S. H. & CARROCCIO, A. (2003) Drug-eluting stents in peripheral vascular disease: eliminating restenosis. *Mt Sinai J Med*, 70, 417-9.
- ERBEL, R., DI MARIO, C., BARTUNEK, J., BONNIER, J., DE BRUYNE, B., EBERLI, F. R., ERNE, P., HAUDE, M., HEUBLEIN, B., HERRIGAN, M., ILSLEY, C., BOSE, D., KOOLEN, J., LUSCHER, T. F., WEISSMAN, N. & WAKSMAN, R. (2007) Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*, 369, 1869-75.

- ETO, M., KOZAI, T., COSENTINO, F., JOCH, H. & LUSCHER, T. F. (2002) Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation*, 105, 1756-9.
- FAJADET, J., MORICE, M. C., BODE, C., BARRAGAN, P., SERRUYS, P. W., WIJNS, W., CONSTANTINI, C. R., GUERMONPREZ, J. L., ELTCHANINOFF, H., BLANCHARD, D., BARTORELLI, A., LAARMAN, G. J., PERIN, M., SOUSA, J. E., SCHULER, G., MOLNAR, F., GUAGLIUMI, G., COLOMBO, A., BAN HAYASHI, E. & WULFERT, E. (2005) Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*, 111, 1040-4.
- FAJADET, J., WIJNS, W., LAARMAN, G. J., KUCK, K. H., ORMISTON, J., MUNZEL, T., POPMA, J. J., FITZGERALD, P. J., BONAN, R. & KUNTZ, R. E. (2006) Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*, 114, 798-806.
- FANGGIDAY, J. C., STELLA, P. R., GUYOMI, S. H. & DOEVEDANS, P. A. (2008) Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 71, 629-35.
- FARB, A. & BOAM, A. B. (2007) Stent thrombosis redux--the FDA perspective. *N Engl J Med*, 356, 984-7.
- FARB, A., HELLER, P. F., SHROFF, S., CHENG, L., KOLODGIE, F. D., CARTER, A. J., SCOTT, D. S., FROELICH, J. & VIRMANI, R. (2001a) Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation*, 104, 473-9.
- FARB, A., JOHN, M., ACAMPADO, E., KOLODGIE, F. D., PRESCOTT, M. F. & VIRMANI, R. (2002a) Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation*, 106, 2379-84.
- FARB, A., SANGIORGI, G., CARTER, A. J., WALLEY, V. M., EDWARDS, W. D., SCHWARTZ, R. S. & VIRMANI, R. (1999) Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 99, 44-52.
- FARB, A., SHROFF, S., JOHN, M., SWEET, W. & VIRMANI, R. (2001b) Late arterial responses (6 and 12 months) after (32)P beta-emitting stent placement: sustained intimal suppression with incomplete healing. *Circulation*, 103, 1912-9.
- FARB, A., WEBER, D. K., KOLODGIE, F. D., BURKE, A. P. & VIRMANI, R. (2002b) Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*, 105, 2974-80.
- FATTORI, R. & PIVA, T. (2003) Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet*, 361, 247-9.
- FEI, H., BERLINER, J. A., PARHAMI, F. & DRAKE, T. A. (1993) Regulation of endothelial cell tissue factor expression by minimally oxidized LDL and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb*, 13, 1711-7.
- FERRARI, E., BENHAMOU, M., CERBONI, P. & MARCEL, B. (2005) Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 45, 456-9.
- FERREIRA, A. C., PETER, A. A., SALERNO, T. A., BOLOOKI, H. & DE MARCHENA, E. (2003) Clinical impact of drug-eluting stents in changing referral practices for

- coronary surgical revascularization in a tertiary care center. *Ann Thorac Surg*, 75, 485-9.
- FINESCHI, M., GORI, T., PIERLI, C., CASINI, S., SINICROPI, G., BUTI, A., IADANZA, A. & BRAVI, A. (2007) Symptomatic failure after sirolimus-eluting stent implantation: a rare but challenging condition. *Can J Cardiol*, 23, 139-42.
- FINN, A. V., JONER, M., NAKAZAWA, G., KOLODGIE, F., NEWELL, J., JOHN, M. C., GOLD, H. K. & VIRMANI, R. (2007a) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115, 2435-41.
- FINN, A. V., KOLODGIE, F. D., HARNEK, J., GUERRERO, L. J., ACAMPADO, E., TEFERA, K., SKORIJA, K., WEBER, D. K., GOLD, H. K. & VIRMANI, R. (2005) Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 112, 270-8.
- FINN, A. V., NAKAZAWA, G., JONER, M., KOLODGIE, F. D., MONT, E. K., GOLD, H. K. & VIRMANI, R. (2007b) Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 1500-10.
- FISCHMAN, D. L., LEON, M. B., BAIM, D. S., SCHATZ, R. A., SAVAGE, M. P., PENN, I., DETRE, K., VELTRI, L., RICCI, D., NOBUYOSHI, M. & ET AL. (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331, 496-501.
- FITZGERALD, P. J., OSHIMA, A., HAYASE, M., METZ, J. A., BAILEY, S. R., BAIM, D. S., CLEMAN, M. W., DEUTSCH, E., DIVER, D. J., LEON, M. B., MOSES, J. W., OESTERLE, S. N., OVERLIE, P. A., PEPINE, C. J., SAFIAN, R. D., SHANI, J., SIMONTON, C. A., SMALLING, R. W., TEIRSTEIN, P. S., ZIDAR, J. P., YEUNG, A. C., KUNTZ, R. E. & YOCK, P. G. (2000) Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*, 102, 523-30.
- FITZGERALD, P. J., PORTS, T. A. & YOCK, P. G. (1992) Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation*, 86, 64-70.
- FORRESTER, J. S., FISHBEIN, M., HELFANT, R. & FAGIN, J. (1991) A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol*, 17, 758-69.
- FRANK, J. S. & FOGELMAN, A. M. (1989) Ultrastructure of the intima in WHHL and cholesterol-fed rabbit aortas prepared by ultra-rapid freezing and freeze-etching. *J Lipid Res*, 30, 967-78.
- FREEMAN, M., ASHKENAS, J., REES, D. J., KINGSLEY, D. M., COPELAND, N. G., JENKINS, N. A. & KRIEGER, M. (1990) An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type I and type II murine macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 8810-4.
- FUJII, K., MASUTANI, M., KOBAYASHI, Y., TATEISHI, J., KAWASAKI, D., OHYANAGI, M., MINTZ, G. S. & LEON, M. B. (2004) Contribution of early lumen loss after balloon angioplasty for in-stent restenosis to lumen loss at follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*, 63, 52-6.
- FUKUDA, D., SATA, M., TANAKA, K. & NAGAI, R. (2005) Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells. *Circulation*, 111, 926-31.
- FUSTER, V. (1994) Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*, 90, 2126-46.

- FUSTER, V., BADIMON, L., BADIMON, J. J. & CHESEBRO, J. H. (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*, 326, 242-50.
- GALLE, J., BASSENGE, E. & BUSSE, R. (1990) Oxidized low density lipoproteins potentiate vasoconstrictions to various agonists by direct interaction with vascular smooth muscle. *Circ Res*, 66, 1287-93.
- GALLO, R., PADUREAN, A., JAYARAMAN, T., MARX, S., ROQUE, M., ADELMAN, S., CHESEBRO, J., FALLON, J., FUSTER, V., MARKS, A. & BADIMON, J. J. (1999) Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*, 99, 2164-70.
- GALLOE, A. M., THUESEN, L., KELBAEK, H., THAYSEN, P., RASMUSSEN, K., HANSEN, P. R., BLIGAARD, N., SAUNAMAKI, K., JUNKER, A., AAROE, J., ABILDGAARD, U., RAVKILDE, J., ENGSTROM, T., JENSEN, J. S., ANDERSEN, H. R., BOTKER, H. E., GALATIUS, S., KRISTENSEN, S. D., MADSEN, J. K., KRUSELL, L. R., ABILDSTROM, S. Z., STEPHANSEN, G. B. & LASSEN, J. F. (2008) Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA*, 299, 409-16.
- GARG, P., COHEN, D. J., GAZIANO, T. & MAURI, L. (2008) Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol*, 51, 1844-53.
- GARG, S., DUCKERS, H. J. & SERRUYS, P. W. (2010) Endothelial progenitor cell capture stents: will this technology find its niche in contemporary practice? *Eur Heart J*, 31, 1032-5.
- GARG, S. & SERRUYS, P. W. (2010a) Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*, 56, S1-42.
- GARG, S. & SERRUYS, P. W. (2010b) Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*, 56, S43-78.
- GE, L., AIROLDI, F., IAKOVOU, I., COSGRAVE, J., MICHEV, I., SANGIORGI, G. M., MONTORFANO, M., CHIEFFO, A., CARLINO, M., CORVAJA, N. & COLOMBO, A. (2005) Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*, 46, 613-20.
- GERRITY, R. G. (1981a) The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol*, 103, 181-90.
- GERRITY, R. G. (1981b) The role of the monocyte in atherogenesis: II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*, 103, 191-200.
- GERRITY, R. G., NAITO, H. K., RICHARDSON, M. & SCHWARTZ, C. J. (1979) Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am J Pathol*, 95, 775-92.
- GERRITY, R. G. & SCHWARTZ, C. J. (1977) Structural correlates of arterial endothelial permeability in the Evans blue model. *Prog Biochem Pharmacol*, 13, 134-7.
- GLAGOV, S., WEISENBERG, E., ZARINS, C. K., STANKUNAVICIUS, R. & KOLETTIS, G. J. (1987) Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 316, 1371-5.
- GOLDBERG, S. L., LOUSSARARIAN, A., DE GREGORIO, J., DI MARIO, C., ALBIERO, R. & COLOMBO, A. (2001) Predictors of diffuse and aggressive intra-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 37, 1019-25.

- GORDON, P. C., GIBSON, C. M., COHEN, D. J., CARROZZA, J. P., KUNTZ, R. E. & BAIM, D. S. (1993) Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*, 21, 1166-74.
- GOTMAN, I. (1997) Characteristics of metals used in implants. *J Endourol*, 11, 383-9.
- GOY, J. J., STAUFFER, J. C., SIEGENTHALER, M., BENOIT, A. & SEYDOUX, C. (2005) A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*, 45, 308-11.
- GRANADA, J. F., INAMI, S., ABOODI, M. S., TELLEZ, A., MILEWSKI, K., WALLACE-BRADLEY, D., PARKER, S., ROWLAND, S., NAKAZAWA, G., VORPAHL, M., KOLODZIE, F. D., KALUZA, G. L., LEON, M. B. & VIRMANI, R. (2010) Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv*, 3, 257-66.
- GRANT, M. B., WARGOVICH, T. J., ELLIS, E. A., CABALLERO, S., MANSOUR, M. & PEPINE, C. J. (1994) Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis? *Circulation*, 89, 1511-7.
- GREWE, P. H., DENEKE, T., MACHRAOUI, A., BARMAYER, J. & MULLER, K. M. (2000) Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*, 35, 157-63.
- GRUBE, E., SONODA, S., IKENO, F., HONDA, Y., KAR, S., CHAN, C., GERCKENS, U., LANSKY, A. J. & FITZGERALD, P. J. (2004) Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*, 109, 2168-71.
- GRUBERG, L., WEISSMAN, N. J., WAKSMAN, R., LAIRD, J. R., JR., PINNOW, E. E., WU, H., DEIBLE, R., KENT, K. M., PICHARD, A. D., SATLER, L. F. & LINDSAY, J., JR. (2002) Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol*, 89, 54-7.
- GRUNTZIG, A. (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1, 263.
- GRUNTZIG, A. R., SENNING, A. & SIEGENTHALER, W. E. (1979) Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 301, 61-8.
- GUAGLIUMI, G., FARB, A., MUSUMECI, G., VALSECCHI, O., TESPILI, M., MOTTA, T. & VIRMANI, R. (2003) Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation*, 107, 1340-1.
- GUAGLIUMI, G., MUSUMECI, G., SIRBU, V., BEZERRA, H. G., SUZUKI, N., FIOCCA, L., MATIASHVILI, A., LORTKIPANIDZE, N., TRIVISONNO, A., VALSECCHI, O., BIONDI-ZOCCAI, G. & COSTA, M. A. (2010) Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 3, 531-9.
- GUNN, J. & CUMBERLAND, D. (1999) Stent coatings and local drug delivery; state of the art. *Eur Heart J*, 20, 1693-700.
- GURBEL, P. A., CALLAHAN, K. P., MALININ, A. I., SEREBRUANY, V. L. & GILLIS, J. (2002) Could stent design affect platelet activation? Results of the Platelet Activation in STenting (PAST) Study. *J Invasive Cardiol*, 14, 584-9.

- GUYTON, J. R. & KLEMP, K. F. (1989) The lipid-rich core region of human atherosclerotic fibrous plaques. Prevalence of small lipid droplets and vesicles by electron microscopy. *Am J Pathol*, 134, 705-17.
- GYONGYOSI, M., YANG, P., KHORSAND, A. & GLOGAR, D. (2000) Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor Stent Study Group and European Paragon Stent Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 35, 1580-9.
- HABERLAND, M. E., FONG, D. & CHENG, L. (1988) Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science*, 241, 215-8.
- HAMILOS, M. I., OSTOJIC, M., BELESLIN, B., SAGIC, D., MANGOVSKI, L., STOJKOVIC, S., NEDELJKOVIC, M., ORLIC, D., MILOSAVLJEVIC, B., TOPIC, D., KARANOVIC, N. & WIJNS, W. (2008) Differential effects of drug-eluting stents on local endothelium-dependent coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2123-9.
- HAO, P. P., CHEN, Y. G., WANG, X. L. & ZHANG, Y. (2010) Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tex Heart Inst J*, 37, 516-24.
- HARA, H., NAKAMURA, M., PALMAZ, J. C. & SCHWARTZ, R. S. (2006) Role of stent design and coatings on restenosis and thrombosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 58, 377-86.
- HAYASHI, S. I., YAMAMOTO, A., YOU, F., YAMASHITA, K., IKEGAME, Y., TAWADA, M., YOSHIMORI, T., SHIMIZU, S. & NAKASHIMA, S. (2009) The Stent-Eluting Drugs Sirolimus and Paclitaxel Suppress Healing of the Endothelium by Induction of Autophagy. *Am J Pathol*.
- HEDIN, M. (1997) The origin of the word Stent. *Acta Radiol*, 38, 937-9.
- HELDMAN, A. W., CHENG, L., JENKINS, G. M., HELLER, P. F., KIM, D. W., WARE, M., JR., NATER, C., HRUBAN, R. H., REZAI, B., ABELLA, B. S., BUNGE, K. E., KINSELLA, J. L., SOLLOTT, S. J., LAKATTA, E. G., BRINKER, J. A., HUNTER, W. L. & FROELICH, J. P. (2001) Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*, 103, 2289-95.
- HILL, R. A., BOLAND, A., DICKSON, R., DUNDAR, Y., HAYCOX, A., MCLEOD, C., MUJICA MOTA, R., WALLEY, T. & BAGUST, A. (2007) Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 11, iii, xi-221.
- HILL, R. A., DUNDAR, Y., BAKHAI, A., DICKSON, R. & WALLEY, T. (2004) Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J*, 25, 902-19.
- HIRAYAMA, A., KODAMA, K., ADACHI, T., NANTO, S., OHARA, T., TAMAI, H., KYO, E., ISSHIKI, T. & OCHIAI, M. (2000) Angiographic and clinical outcome of a new self-expanding intracoronary stent (RADIUS): results from multicenter experience in Japan. *Catheter Cardiovasc Interv*, 49, 401-7.
- HOFF, H. F., HEIDEMAN, C. L. & GAUBATZ, J. W. (1977a) Apolipoprotein B (apoB) retention in atherosclerotic intracranial arteries. *Stroke*, 8, 366-70.
- HOFF, H. F., HEIDEMAN, C. L., GAUBATZ, J. W., GOTTO, A. M., JR., ERICKSON, E. E. & JACKSON, R. L. (1977b) Quantification of apolipoprotein B in grossly normal human aorta. *Circ Res*, 40, 56-64.
- HOFFMANN, R., MINTZ, G. S., DUSSAILLANT, G. R., POPMA, J. J., PICHARD, A. D., SATLER, L. F., KENT, K. M., GRIFFIN, J. & LEON, M. B. (1996) Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94, 1247-54.

- HOFFMANN, R., MINTZ, G. S., MEHRAN, R., PICHARD, A. D., KENT, K. M., SATLER, L. F., POPMA, J. J., WU, H. & LEON, M. B. (1998) Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol*, 31, 43-9.
- HOFMA, S. H., VAN BEUSEKOM, H. M., SERRUYS, P. W. & VAN DER GIESSEN, W. J. (2001) Recent Developments in Coated Stents. *Curr Interv Cardiol Rep*, 3, 28-36.
- HOFMA, S. H., VAN DER GIESSEN, W. J., VAN DALEN, B. M., LEMOS, P. A., MCFADDEN, E. P., SIANOS, G., LIGTHART, J. M., VAN ESSEN, D., DE FEYTER, P. J. & SERRUYS, P. W. (2006) Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 27, 166-70.
- HOLMES, D. R., JR., SAVAGE, M., LABLANCHE, J. M., GRIP, L., SERRUYS, P. W., FITZGERALD, P., FISCHMAN, D., GOLDBERG, S., BRINKER, J. A., ZEIHAR, A. M., SHAPIRO, L. M., WILLERSON, J., DAVIS, B. R., FERGUSON, J. J., POPMA, J., KING, S. B., 3RD, LINCOFF, A. M., TCHENG, J. E., CHAN, R., GRANETT, J. R. & POLAND, M. (2002) Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*, 106, 1243-50.
- HONG, M. K., MINTZ, G. S., LEE, C. W., SONG, J. M., HAN, K. H., KANG, D. H., SONG, J. K., KIM, J. J., WEISSMAN, N. J., FEARNOT, N. E., PARK, S. W. & PARK, S. J. (2003) Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation*, 107, 517-20.
- HORIBA, M., KADOMATSU, K., NAKAMURA, E., MURAMATSU, H., IKEMATSU, S., SAKUMA, S., HAYASHI, K., YUZAWA, Y., MATSUO, S., KUZUYA, M., KANAME, T., HIRAI, M., SAITO, H. & MURAMATSU, T. (2000) Neointima formation in a restenosis model is suppressed in midkine-deficient mice. *J Clin Invest*, 105, 489-95.
- HOYE, A., TANABE, K., LEMOS, P. A., AOKI, J., SAIA, F., ARAMPATZIS, C., DEGERTEKIN, M., HOFMA, S. H., SIANOS, G., MCFADDEN, E., VAN DER GIESSEN, W. J., SMITS, P. C., DE FEYTER, P. J., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2004) Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1954-8.
- HWANG, C. W., WU, D. & EDELMAN, E. R. (2003) Impact of transport and drug properties on the local pharmacology of drug-eluting stents. *Int J Cardiovasc Intervent*, 5, 7-12.
- IAKOVOU, I., SCHMIDT, T., BONIZZONI, E., GE, L., SANGIORGI, G. M., STANKOVIC, G., AIROLDI, F., CHIEFFO, A., MONTORFANO, M., CARLINO, M., MICHEV, I., CORVAJA, N., BRIGUORI, C., GERCKENS, U., GRUBE, E. & COLOMBO, A. (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293, 2126-30.
- INDOLFI, C., AVVEDIMENTO, E. V., RAPACCIUOLO, A., DI LORENZO, E., ESPOSITO, G., STABILE, E., FELICIELLO, A., MELE, E., GIULIANO, P., CONDORELLI, G. & ET AL. (1995) Inhibition of cellular ras prevents smooth muscle cell proliferation after vascular injury in vivo. *Nat Med*, 1, 541-5.
- INDOLFI, C., AVVEDIMENTO, E. V., RAPACCIUOLO, A., ESPOSITO, G., DI LORENZO, E., LECCIA, A., PISANI, A., CHIEFFO, A., COPPOLA, A. & CHIARIELLO, M. (1997) In vivo gene transfer: prevention of neointima formation by inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase. *Basic Res Cardiol*, 92, 378-84.

- INDOLFI, C., MONGIARDO, A., CURCIO, A. & TORELLA, D. (2003) Molecular mechanisms of in-stent restenosis and approach to therapy with eluting stents. *Trends Cardiovasc Med*, 13, 142-8.
- INOUE, T., SATA, M., HIKICHI, Y., SOHMA, R., FUKUDA, D., UCHIDA, T., SHIMIZU, M., KOMODA, H. & NODE, K. (2007) Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis. *Circulation*, 115, 553-61.
- JABARA, R., CHRONOS, N. & ROBINSON, K. (2008) Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating. *Catheter Cardiovasc Interv*, 72, 186-94.
- JAMES, S. K., STENESTRAND, U., LINDBACK, J., CARLSSON, J., SCHERSTEN, F., NILSSON, T., WALLENTIN, L. & LAGERQVIST, B. (2009) Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 360, 1933-45.
- JOHNSON-TIDEY, R. R., MCGREGOR, J. L., TAYLOR, P. R. & POSTON, R. N. (1994) Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. Coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*, 144, 952-61.
- JONER, M. & BYRNE, R. A. (2010) The importance of preclinical research in contemporary interventional cardiology. *EuroIntervention*, 6, 19-23.
- JONER, M., FINN, A. V., FARB, A., MONT, E. K., KOLODGIE, F. D., LADICH, E., KUTYS, R., SKORIJA, K., GOLD, H. K. & VIRMANI, R. (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48, 193-202.
- JONER, M., NAKAZAWA, G., BONSIGNORE, C., ACAMPADO, E., STEIGERWALD, K., MERL, S., VALLBRACHT, T., KOLODGIE, F. D. & VIRMANI, R. (2010) Histopathologic evaluation of nitinol self-expanding stents in an animal model of advanced atherosclerotic lesions. *EuroIntervention*, 5, 737-44.
- JONER, M., NAKAZAWA, G., FINN, A. V., QUEE, S. C., COLEMAN, L., ACAMPADO, E., WILSON, P. S., SKORIJA, K., CHENG, Q., XU, X., GOLD, H. K., KOLODGIE, F. D. & VIRMANI, R. (2008) Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 52, 333-42.
- JUWANA, Y. B., SURYAPRANATA, H., OTTERVANGER, J. P., DE LUCA, G., VAN'T HOF, A. W., DAMBRINK, J. H., DE BOER, M. J., GOSSELINK, A. T. & HOORNTJE, J. C. (2009) Comparison of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 104, 205-9.
- KALTOFT, A., JENSEN, L. O., MAENG, M., TILSTED, H. H., THAYSEN, P., BOTTCHER, M., LASSEN, J. F., KRUSELL, L. R., RASMUSSEN, K., HANSEN, K. N., PEDERSEN, L., JOHNSEN, S. P., SORENSEN, H. T. & THUESEN, L. (2009) 2-year clinical outcomes after implantation of sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare-metal coronary stents: results from the WDHR (Western Denmark Heart Registry). *J Am Coll Cardiol*, 53, 658-64.
- KANDZARI, D. E., LEON, M. B., POPMA, J. J., FITZGERALD, P. J., O'SHAUGHNESSY, C., BALL, M. W., TURCO, M., APPELEGATE, R. J., GURBEL, P. A., MIDEI, M. G., BADRE, S. S., MAURI, L., THOMPSON, K. P., LENARZ, L. A. & KUNTZ, R. E. (2006) Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2440-7.

- KASTRATI, A., DIBRA, A., EBERLE, S., MEHILLI, J., SUAREZ DE LEZO, J., GOY, J. J., ULM, K. & SCHOMIG, A. (2005a) Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 294, 819-25.
- KASTRATI, A., MEHILLI, J., DIRSCHINGER, J., DOTZER, F., SCHUHLLEN, H., NEUMANN, F. J., FLECKENSTEIN, M., PFAFFEROTT, C., SEYFARTH, M. & SCHOMIG, A. (2001) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*, 103, 2816-21.
- KASTRATI, A., MEHILLI, J., PACHE, J., KAISER, C., VALGIMIGLI, M., KELBAEK, H., MENICHELLI, M., SABATE, M., SUTTORP, M. J., BAUMGART, D., SEYFARTH, M., PFISTERER, M. E. & SCHOMIG, A. (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356, 1030-9.
- KASTRATI, A., MEHILLI, J., VON BECKERATH, N., DIBRA, A., HAUSLEITER, J., PACHE, J., SCHUHLLEN, H., SCHMITT, C., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2005b) Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293, 165-71.
- KASTRATI, A., SCHOMIG, A., DIRSCHINGER, J., MEHILLI, J., VON WELSER, N., PACHE, J., SCHUHLLEN, H., SCHILLING, T., SCHMITT, C. & NEUMANN, F. J. (2000) Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101, 2478-83.
- KASTRATI, A., SCHOMIG, A., ELEZI, S., DIRSCHINGER, J., MEHILLI, J., SCHUHLLEN, H., BLASINI, R. & NEUMANN, F. J. (1999) Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation*, 100, 1285-90.
- KASTRATI, A., SCHOMIG, A., ELEZI, S., SCHUHLLEN, H., DIRSCHINGER, J., HADAMITZKY, M., WEHINGER, A., HAUSLEITER, J., WALTER, H. & NEUMANN, F. J. (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1428-36.
- KAY, I. P., WARDEH, A. J., KOZUMA, K., FOLEY, D. P., KNOOK, A. H., THURY, A., SIANOS, G., VAN DER GIESSEN, W. J., LEVENDAG, P. C. & SERRUYS, P. W. (2001) Radioactive stents delay but do not prevent in-stent neointimal hyperplasia. *Circulation*, 103, 14-7.
- KEARNEY, M., PIECZEK, A., HALEY, L., LOSORDO, D. W., ANDRES, V., SCHAINFELD, R., ROSENFELD, K. & ISNER, J. M. (1997) Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*, 95, 1998-2002.
- KEREIAKES, D. J., CANNON, L. A., FELDMAN, R. L., POPMA, J. J., MAGORIEN, R., WHITBOURN, R., DAUBER, I. M., RABINOWITZ, A. C., BALL, M. W., BERTOLET, B., KABOUR, A., FOSTER, M. C., WANG, J. C., UNDERWOOD, P. & DAWKINS, K. D. (2010) Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *J Am Coll Cardiol*, 56, 264-71.

- KEREIAKES, D. J., COX, D. A., HERMILLER, J. B., MIDEI, M. G., BACHINSKY, W. B., NUKTA, E. D., LEON, M. B., FINK, S., MARIN, L. & LANSKY, A. J. (2003) Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol*, 92, 463-6.
- KIM, H. S., LEE, J. H., LEE, S. W., KIM, Y. H., PARK, J. H., CHOI, S. W., JEONG, J. O., SEONG, I. W., RHEE, K. S., KO, J. K., JO, S. H. & CHOI, Y. J. (2009a) Long-term safety and efficacy of sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stent implantation for acute ST-elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the PROSIT trial. *Int J Cardiol*.
- KIM, J. S., JANG, I. K., FAN, C., KIM, T. H., PARK, S. M., CHOI, E. Y., LEE, S. H., KO, Y. G., CHOI, D., HONG, M. K. & JANG, Y. (2009b) Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 1240-7.
- KIM, J. S., JANG, I. K., KIM, T. H., TAKANO, M., KUME, T., HUR, N. W., KO, Y. G., CHOI, D., HONG, M. K. & JANG, Y. (2009c) Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart*, 95, 1907-12.
- KIM, J. W., SEO, H. S., PARK, J. H., NA, J. O., CHOI, C. U., LIM, H. E., KIM, E. J., RHA, S. W., PARK, C. G. & OH, D. J. (2009d) A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus- versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1653-9.
- KIMURA, T., MORIMOTO, T., NAKAGAWA, Y., TAMURA, T., KADOTA, K., YASUMOTO, H., NISHIKAWA, H., HIASA, Y., MURAMATSU, T., MEGURO, T., INOUE, N., HONDA, H., HAYASHI, Y., MIYAZAKI, S., OSHIMA, S., HONDA, T., SHIODE, N., NAMURA, M., SONE, T., NOBUYOSHI, M., KITA, T., MITSUDO, K. & INVESTIGATORS, J.-C. R. (2008) Antiplatelet Therapy and Stent Thrombosis after Sirolimus-Eluting Stent Implantation. *Circulation*, 118, S896-S896.
- KING, S. B., 3RD, SMITH, S. C., JR., HIRSHFELD, J. W., JR., JACOBS, A. K., MORRISON, D. A., WILLIAMS, D. O., FELDMAN, T. E., KERN, M. J., O'NEILL, W. W., SCHAFF, H. V., WHITLOW, P. L., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., BULLER, C. E., CREAGER, M. A., ETTINGER, S. M., HALPERIN, J. L., HUNT, S. A., KRUMHOLZ, H. M., KUSHNER, F. G., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R., PAGE, R. L., RIEGEL, B., TARKINGTON, L. G. & YANCY, C. W. (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*, 117, 261-95.
- KIRTANE, A. J., GUPTA, A., IYENGAR, S., MOSES, J. W., LEON, M. B., APPELEGATE, R., BRODIE, B., HANNAN, E., HARJAI, K., JENSEN, L. O., PARK, S. J., PERRY, R., RACZ, M., SAIA, F., TU, J. V., WAKSMAN, R., LANSKY, A. J., MEHRAN, R. & STONE, G. W. (2009) Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 119, 3198-206.
- KITTLESON, M. M., NEEDHAM, D. M., KIM, S. J., RAVINDRAN, B. K., SOLOMON, S. S. & GUALLAR, E. (2005) The efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol*, 21, 581-7.

- KLUGHERZ, B. D., LLANOS, G., LIEUALLEN, W., KOPIA, G. A., PAPANDREOU, G., NARAYAN, P., SASSEEN, B., ADELMAN, S. J., FALOTICO, R. & WILENSKY, R. L. (2002) Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*, 13, 183-8.
- KO, D. T., CHIU, M., GUO, H., AUSTIN, P. C., GOEREE, R., COHEN, E., LABINAZ, M. & TU, J. V. (2009) Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents for patients with off- and on-label indications. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1773-82.
- KOBAYASHI, Y., DE GREGORIO, J., KOBAYASHI, N., AKIYAMA, T., REIMERS, B., FINCI, L., DI MARIO, C. & COLOMBO, A. (1999) Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 34, 651-9.
- KOLODZIE, F. D., JOHN, M., KHURANA, C., FARB, A., WILSON, P. S., ACAMPADO, E., DESAI, N., SOON-SHIONG, P. & VIRMANI, R. (2002) Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation*, 106, 1195-8.
- KONIG, A., SCHIELE, T. M., RIEBER, J., THEISEN, K., MUDRA, H. & KLAUSS, V. (2002) Stent design-related coronary artery remodeling and patterns of neointima formation following self-expanding and balloon-expandable stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 56, 478-86.
- KORNOWSKI, R., HONG, M. K., TIO, F. O., BRAMWELL, O., WU, H. & LEON, M. B. (1998) In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*, 31, 224-30.
- KOSTER, R., VIELUF, D., KIEHN, M., SOMMERAUER, M., KAHLER, J., BALDUS, S., MEINERTZ, T. & HAMM, C. W. (2000) Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet*, 356, 1895-7.
- KOTANI, J., AWATA, M., NANTO, S., UEMATSU, M., OSHIMA, F., MINAMIGUCHI, H., MINTZ, G. S. & NAGATA, S. (2006) Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angiographic findings. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2108-11.
- KOZUMA, K., HARA, K., YAMASAKI, M., MORINO, Y., AYABE, S., KURODA, Y., TANABE, K., IKARI, Y. & TAMURA, T. (2001) Effects of cilostazol on late lumen loss and repeat revascularization after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am Heart J*, 141, 124-30.
- KRAGEL, A. H., REDDY, S. G., WITTES, J. T. & ROBERTS, W. C. (1989) Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation*, 80, 1747-56.
- KRAGEL, A. H., REDDY, S. G., WITTES, J. T. & ROBERTS, W. C. (1990) Morphometric analysis of the composition of coronary arterial plaques in isolated unstable angina pectoris with pain at rest. *Am J Cardiol*, 66, 562-7.
- KRUCOFF, M. W., KEREIAKES, D. J., PETERSEN, J. L., MEHRAN, R., HASSELBLAD, V., LANSKY, A. J., FITZGERALD, P. J., GARG, J., TURCO, M. A., SIMONTON, C. A., 3RD, VERHEYE, S., DUBOIS, C. L., GAMMON, R., BATCHELOR, W. B., O'SHAUGHNESSY, C. D., HERMILLER, J. B., JR., SCHOFER, J., BUCHBINDER, M. & WIJNS, W. (2008) A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study. *J Am Coll Cardiol*, 51, 1543-52.
- KRUTH, H. S. (1985) Subendothelial accumulation of unesterified cholesterol. An early event in atherosclerotic lesion development. *Atherosclerosis*, 57, 337-41.

- KU, G., THOMAS, C. E., AKESON, A. L. & JACKSON, R. L. (1992) Induction of interleukin 1 beta expression from human peripheral blood monocyte-derived macrophages by 9-hydroxyoctadecadienoic acid. *J Biol Chem*, 267, 14183-8.
- KUCHULAKANTI, P. K., CHU, W. W., TORGUSON, R., OHLMANN, P., RHA, S. W., CLAVIJO, L. C., KIM, S. W., BUI, A., GEVORKIAN, N., XUE, Z., SMITH, K., FOURNADJIEVA, J., SUDDATH, W. O., SATLER, L. F., PICHARD, A. D., KENT, K. M. & WAKSMAN, R. (2006) Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 113, 1108-13.
- KULZER, T. (2010) <http://www.kulzer-technik.de>. Wehrheim/ Germany.
- KUME, N., CYBULSKY, M. I. & GIMBRONE, M. A., JR. (1992) Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 90, 1138-44.
- KUME, N. & GIMBRONE, M. A., JR. (1994) Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*, 93, 907-11.
- KUNTZ, R. E., GIBSON, C. M., NOBUYOSHI, M. & BAIM, D. S. (1993) Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol*, 21, 15-25.
- LAGERQVIST, B., JAMES, S. K., STENESTRAND, U., LINDBACK, J., NILSSON, T. & WALLENTIN, L. (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*, 356, 1009-19.
- LANSKY, A. J., ROUBIN, G. S., O'SHAUGHNESSY, C. D., MOORE, P. B., DEAN, L. S., RAIZNER, A. E., SAFIAN, R. D., ZIDAR, J. P., KERR, J. L., POPMA, J. J., MEHRAN, R., KUNTZ, R. E. & LEON, M. B. (2000) Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation*, 102, 1364-8.
- LASALA, J. M., COX, D. A., LEWIS, S. J., TADROS, P. N., HAAS, R. C., SCHWEIGER, M. J., CHHABRA, A., UNTEREKER, W. J., STARZYK, R. M., MASCIOLI, S. R., DAWKINS, K. D. & BAIM, D. S. (2009) Expanded use of the TAXUS Express Stent: two-year safety insights from the 7,500 patient ARRIVE Registry programme. *EuroIntervention*, 5, 67-77.
- LATRON, Y., CHAUTAN, M., ANFOSSO, F., ALESSI, M. C., NALBONE, G., LAFONT, H. & JUHAN-VAGUE, I. (1991) Stimulating effect of oxidized low density lipoproteins on plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by endothelial cells. *Arterioscler Thromb*, 11, 1821-9.
- LEE, S. W., PARK, S. W., KIM, Y. H., YUN, S. C., PARK, D. W., LEE, C. W., HONG, M. K., RHEE, K. S., CHAE, J. K., KO, J. K., PARK, J. H., LEE, J. H., CHOI, S. W., JEONG, J. O., SEONG, I. W., CHO, Y. H., LEE, N. H., KIM, J. H., CHUN, K. J., KIM, H. S. & PARK, S. J. (2008) A randomized comparison of sirolimus- versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 52, 727-33.
- LEFER, A. M., SCALIA, R. & LEFER, D. J. (2001) Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 49, 281-7.
- LEHR, H. A., HUBNER, C., NOLTE, D., FINCKH, B., BEISIEGEL, U., KOHLSCHUTTER, A. & MESSMER, K. (1991) Oxidatively modified human low-

- density lipoprotein stimulates leukocyte adherence to the microvascular endothelium in vivo. *Res Exp Med (Berl)*, 191, 85-90.
- LEMOS, P. A. (2007) Hidden drugs, hidden risks--is cocaine use a new risk factor for stent thrombosis? *Catheter Cardiovasc Interv*, 69, 959-60.
- LEMOS, P. A., HOYE, A., GOEDHART, D., ARAMPATZIS, C. A., SAIA, F., VAN DER GIESSEN, W. J., MCFADDEN, E., SIANOS, G., SMITS, P. C., HOFMA, S. H., DE FEYTER, P. J., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2004a) Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*, 109, 1366-70.
- LEMOS, P. A., MOULIN, B., PERIN, M. A., OLIVEIRA, L. A., ARRUDA, J. A., LIMA, V. C., LIMA, A. A., CARAMORI, P. R., MEDEIROS, C. R., BARBOSA, M. R., BRITO, F. S., JR., RIBEIRO, E. E. & MARTINEZ, E. E. (2009) Randomized evaluation of two drug-eluting stents with identical metallic platform and biodegradable polymer but different agents (paclitaxel or sirolimus) compared against bare stents: 1-year results of the PAINT trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, 74, 665-73.
- LEMOS, P. A., SAIA, F., HOFMA, S. H., DAEMEN, J., ONG, A. T., ARAMPATZIS, C. A., HOYE, A., MCFADDEN, E., SIANOS, G., SMITS, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J., DE FEYTER, P., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2004b) Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 43, 704-8.
- LEMOS, P. A., SAIA, F., LIGTHART, J. M., ARAMPATZIS, C. A., SIANOS, G., TANABE, K., HOYE, A., DEGERTEKIN, M., DAEMEN, J., MCFADDEN, E., HOFMA, S., SMITS, P. C., DE FEYTER, P., VAN DER GIESSEN, W. J., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2003a) Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation*, 108, 257-60.
- LEMOS, P. A., SERRUYS, P. W. & SOUSA, J. E. (2003b) Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*, 107, 3003-7.
- LEMOS, P. A., SERRUYS, P. W., VAN DOMBURG, R. T., SAIA, F., ARAMPATZIS, C. A., HOYE, A., DEGERTEKIN, M., TANABE, K., DAEMEN, J., LIU, T. K., MCFADDEN, E., SIANOS, G., HOFMA, S. H., SMITS, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J. & DE FEYTER, P. J. (2004c) Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*, 109, 190-5.
- LEON, M. B., BAIM, D. S., POPMA, J. J., GORDON, P. C., CUTLIP, D. E., HO, K. K., GIAMBARTOLOMEI, A., DIVER, D. J., LASORDA, D. M., WILLIAMS, D. O., POCKOCK, S. J. & KUNTZ, R. E. (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 339, 1665-71.
- LEON, M. B. & WONG, S. C. (1994) Intracoronary stents. A breakthrough technology or just another small step? *Circulation*, 89, 1323-7.
- LI, J., JABARA, R., PENDYALA, L., OTSUKA, Y., SHINKE, T., HOU, D., ROBINSON, K. & CHRONOS, N. (2008) Abnormal vasomotor function of porcine coronary arteries distal to sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 1, 279-85.

- LIISTRO, F., STANKOVIC, G., DI MARIO, C., TAKAGI, T., CHIEFFO, A., MOSHIRI, S., MONTORFANO, M., CARLINO, M., BRIGUORI, C., PAGNOTTA, P., ALBIERO, R., CORVAJA, N. & COLOMBO, A. (2002) First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation*, 105, 1883-6.
- LOWE, H. C., OESTERLE, S. N. & KHACHIGIAN, L. M. (2002) Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*, 39, 183-93.
- LUSCHER, T. F., STEFFEL, J., EBERLI, F. R., JONER, M., NAKAZAWA, G., TANNER, F. C. & VIRMANI, R. (2007) Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 115, 1051-8.
- MACHAN, L. (2006) Clinical experience and applications of drug-eluting stents in the noncoronary vasculature, bile duct and esophagus. *Adv Drug Deliv Rev*, 58, 447-62.
- MAENG, M., JENSEN, L. O., GALLOE, A. M., THAYSEN, P., CHRISTIANSEN, E. H., HANSEN, K. N., HELQVIST, S., BOTKER, H. E., LASSEN, J. F. & THUESSEN, L. (2009) Comparison of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting coronary stent in patients with diabetes mellitus: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES) randomized angiography trial. *Am J Cardiol*, 103, 345-9.
- MANGIN, E. L., JR., KUGIYAMA, K., NGUY, J. H., KERNS, S. A. & HENRY, P. D. (1993) Effects of lysolipids and oxidatively modified low density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Circ Res*, 72, 161-6.
- MARROQUIN, O. C., SELZER, F., MULUKUTLA, S. R., WILLIAMS, D. O., VLACHOS, H. A., WILENSKY, R. L., TANGUAY, J. F., HOLPER, E. M., ABBOTT, J. D., LEE, J. S., SMITH, C., ANDERSON, W. D., KELSEY, S. F. & KIP, K. E. (2008) A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*, 358, 342-52.
- MARTINEZ-ELBAL, L., RUIZ-NODAR, J. M., ZUECO, J., LOPEZ-MINGUEZ, J. R., MOREU, J., CALVO, I., RAMIREZ, J. A., ALONSO, M., VAZQUEZ, N., LEZAUN, R. & RODRIGUEZ, C. (2002) Direct coronary stenting versus stenting with balloon pre-dilation: immediate and follow-up results of a multicentre, prospective, randomized study. The DISCO trial. Direct Stenting of COronary Arteries. *Eur Heart J*, 23, 633-40.
- MARX, S. O. & MARKS, A. R. (2001) Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*, 104, 852-5.
- MASUDA, J. & ROSS, R. (1990a) Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Fatty streak formation. *Arteriosclerosis*, 10, 164-77.
- MASUDA, J. & ROSS, R. (1990b) Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*, 10, 178-87.
- MATSUMOTO, D., SHITE, J., SHINKE, T., OTAKE, H., TANINO, Y., OGASAWARA, D., SAWADA, T., PAREDES, O. L., HIRATA, K. & YOKOYAMA, M. (2007) Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*, 28, 961-7.
- MAURI, L., HSIEH, W. H., MASSARO, J. M., HO, K. K., D'AGOSTINO, R. & CUTLIP, D. E. (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 356, 1020-9.

- MAURI, L., ORAV, E. J., CANDIA, S. C., CUTLIP, D. E. & KUNTZ, R. E. (2005a) Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation*, 112, 2833-9.
- MAURI, L., ORAV, E. J. & KUNTZ, R. E. (2005b) Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation*, 111, 3435-42.
- MAURI, L., ORAV, E. J., O'MALLEY, A. J., MOSES, J. W., LEON, M. B., HOLMES, D. R., JR., TEIRSTEIN, P. S., SCHOFER, J., BREITHARDT, G., CUTLIP, D. E., KEREIAKES, D. J., SHI, C., FIRTH, B. G., DONOHOE, D. J. & KUNTZ, R. E. (2005c) Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation*, 111, 321-7.
- MCEVER, R. P. (1992) Leukocyte-endothelial cell interactions. *Curr Opin Cell Biol*, 4, 840-9.
- MCKEAGE, K., MURDOCH, D. & GOA, K. L. (2003) The sirolimus-eluting stent: a review of its use in the treatment of coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*, 3, 211-30.
- MCKEE, S. A., APPLGATE, R. J., HOYLE, J. R., SACRINTY, M. T., KUTCHER, M. A. & SANE, D. C. (2007) Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 154, 159-64.
- MCLEAN, D. R. & EIGER, N. L. (2002) Stent design: implications for restenosis. *Rev Cardiovasc Med*, 3 Suppl 5, S16-22.
- MCMURRAY, H. F., PARTHASARATHY, S. & STEINBERG, D. (1993) Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest*, 92, 1004-8.
- MEHILLI, J., KASTRATI, A., WESSELY, R., DIBRA, A., HAUSLEITER, J., JASCHKE, B., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2006) Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*, 113, 273-9.
- MEHRABIAN, M., DEMER, L. L. & LUSIS, A. J. (1991) Differential accumulation of intimal monocyte-macrophages relative to lipoproteins and lipofuscin corresponds to hemodynamic forces on cardiac valves in mice. *Arterioscler Thromb*, 11, 947-57.
- MEHRAN, R., DANGAS, G., ABIZAID, A. S., MINTZ, G. S., LANSKY, A. J., SATLER, L. F., PICHARD, A. D., KENT, K. M., STONE, G. W. & LEON, M. B. (1999) Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 100, 1872-8.
- MERCADO, N., BOERSMA, E., WIJNS, W., GERSH, B. J., MORILLO, C. A., DE VALK, V., VAN ES, G. A., GROBBEE, D. E. & SERRUYS, P. W. (2001) Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol*, 38, 645-52.
- MEREDITH, I. T., ORMISTON, J., WHITBOURN, R., KAY, I. P., MULLER, D., POPMA, J. J., CUTLIP, D. E. & FITZGERALD, P. J. (2007a) Four-year clinical follow-up after implantation of the endeavor zotarolimus-eluting stent: ENDEAVOR I, the first-in-human study. *Am J Cardiol*, 100, 56M-61M.
- MEREDITH, I. T., WORTHLEY, S., WHITBOURN, R., WALTERS, D., POPMA, J., CUTLIP, D. & FITZGERALD, P. (2007b) The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention*, 3, 50-3.
- MEREDITH, I. T., WORTHLEY, S., WHITBOURN, R., WALTERS, D. L., MCCLEAN, D., HARRIGAN, M., POPMA, J. J., CUTLIP, D. E., DEPAOLI, A., NEGOTA, M. &

- FITZGERALD, P. J. (2009) Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 977-85.
- MEREDITH, I. T., WORTHLEY, S. G., WHITBOURN, R., WALTERS, D., MCCLEAN, D., ORMISTON, J., HERRIGAN, M., WILKINS, G. T., HENDRIKS, R., MATSIS, P., MULLER, D. & CUTLIP, D. E. (2010) Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. *EuroIntervention*, 5, 692-7.
- MIGLIORINI, A., SHEHU, M., CARRABBA, N., GIURLANI, L., VALENTI, R., BUONAMICI, P., DOVELLINI, E. V., PARODI, G. & ANTONIUCCI, D. (2005) Predictors of outcome after sirolimus-eluting stent implantation for complex in-stent restenosis. *Am J Cardiol*, 96, 1110-2.
- MINTZ, G. S., POPMA, J. J., PICHARD, A. D., KENT, K. M., SATLER, L. F., WONG, C., HONG, M. K., KOVACH, J. A. & LEON, M. B. (1996) Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94, 35-43.
- MISHKEL, G. J., MOORE, A. L., MARKWELL, S., SHELTON, M. C. & SHELTON, M. E. (2007) Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 49, 181-4.
- MOLITERNO, D. J. (2005) Healing Achilles--sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med*, 353, 724-7.
- MOORE, P., BARLIS, P., SPIRO, J., GHIMIRE, G., ROUGHTON, M., DI MARIO, C., WALLIS, W., ILSLEY, C., MITCHELL, A., MASON, M., KHARBANDA, R., VINCENT, P., SHERWIN, S. & DALBY, M. (2009) A randomized optical coherence tomography study of coronary stent strut coverage and luminal protrusion with rapamycin-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 437-44.
- MORENO, R., FERNANDEZ, C., ALFONSO, F., HERNANDEZ, R., PEREZ-VIZCAYNO, M. J., ESCANED, J., SABATE, M., BANUELOS, C., ANGIOLILLO, D. J., AZCONA, L. & MACAYA, C. (2004) Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1964-72.
- MORENO, R., FERNANDEZ, C., HERNANDEZ, R., ALFONSO, F., ANGIOLILLO, D. J., SABATE, M., ESCANED, J., BANUELOS, C., FERNANDEZ-ORTIZ, A. & MACAYA, C. (2005) Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 45, 954-9.
- MORI, S., YASUDA, S., KATAOKA, Y., MORII, I., KAWAMURA, A. & MIYAZAKI, S. (2009) Significant association of coronary artery calcification in stent delivery route with restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*, 73, 1856-63.
- MORICE, M. C., COLOMBO, A., MEIER, B., SERRUYS, P., TAMBURINO, C., GUAGLIUMI, G., SOUSA, E. & STOLL, H. P. (2006) Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 895-904.
- MORICE, M. C., SERRUYS, P. W., BARRAGAN, P., BODE, C., VAN ES, G. A., STOLL, H. P., SNEAD, D., MAURI, L., CUTLIP, D. E. & SOUSA, E. (2007) Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1299-304.
- MORICE, M. C., SERRUYS, P. W., SOUSA, J. E., FAJADET, J., BAN HAYASHI, E., PERIN, M., COLOMBO, A., SCHULER, G., BARRAGAN, P., GUAGLIUMI, G., MOLNAR, F. & FALOTICO, R. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-

- eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346, 1773-80.
- MOSES, J. W., LEON, M. B., POPMA, J. J., FITZGERALD, P. J., HOLMES, D. R., O'SHAUGHNESSY, C., CAPUTO, R. P., KEREIAKES, D. J., WILLIAMS, D. O., TEIRSTEIN, P. S., JAEGER, J. L. & KUNTZ, R. E. (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349, 1315-23.
- MOUSSA, I., DI MARIO, C., REIMERS, B., AKIYAMA, T., TOBIS, J. & COLOMBO, A. (1997) Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 29, 6-12.
- MUDRA, H., BODE, C., GRUBE, E., DE HAAN, F., LEVENSON, B., SCHULER, G. & SILBER, S. (2004) [Position paper on the use of drug eluting stents in coronary heart disease]. *Z Kardiol*, 93, 416-22.
- MULDOWNEY, J. A., 3RD, STRINGHAM, J. R., LEVY, S. E., GLEAVES, L. A., EREN, M., PIANA, R. N. & VAUGHAN, D. E. (2007) Antiproliferative agents alter vascular plasminogen activator inhibitor-1 expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27, 400-6.
- MURAKAMI, D., TAKANO, M., YAMAMOTO, M., INAMI, S., OHBA, T., SEINO, Y. & MIZUNO, K. (2009) Advanced neointimal growth is not associated with a low risk of in-stent thrombus. Optical coherence tomographic findings after first-generation drug-eluting stent implantation. *Circ J*, 73, 1627-34.
- MURUGESAN, G., CHISOLM, G. M. & FOX, P. L. (1993) Oxidized low density lipoprotein inhibits the migration of aortic endothelial cells in vitro. *J Cell Biol*, 120, 1011-9.
- NAKAMURA, M., YAMASHITA, T., YAJIMA, J., OIKAWA, Y., OGASAWARA, K., KIRIGAYA, H., NAGASHIMA, K., SAWADA, H. & AIZAWA, T. (2009) Long-term safety and efficacy of sirolimus-eluting stents in Japanese patients: a single-center cohort study. *J Invasive Cardiol*, 21, 526-31.
- NAKAZAWA, G., FINN, A. V., JONER, M., LADICH, E., KUTYS, R., MONT, E. K., GOLD, H. K., BURKE, A. P., KOLODZIE, F. D. & VIRMANI, R. (2008) Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*, 118, 1138-45.
- NAVAB, M., LIAO, F., HOUGH, G. P., ROSS, L. A., VAN LENTEN, B. J., RAJAVASHISTH, T. B., LUSIS, A. J., LAKS, H., DRINKWATER, D. C. & FOGELMAN, A. M. (1991) Interaction of monocytes with cocultures of human aortic wall cells involves interleukins 1 and 6 with marked increases in connexin43 message. *J Clin Invest*, 87, 1763-72.
- NEBEKER, J. R., VIRMANI, R., BENNETT, C. L., HOFFMAN, J. M., SAMORE, M. H., ALVAREZ, J., DAVIDSON, C. J., MCKOY, J. M., RAISCH, D. W., WHISENANT, B. K., YARNOLD, P. R., BELKNAP, S. M., WEST, D. P., GAGE, J. E., MORSE, R. E., GLIGORIC, G., DAVIDSON, L. & FELDMAN, M. D. (2006) Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*, 47, 175-81.
- NEUMANN, F. J., DESMET, W., GRUBE, E., BRACHMANN, J., PRESBITERO, P., RUBARTELLI, P., MUGGE, A., DI PEDE, F., FULLGRAF, D., AENGEVAEREN, W., SPEDICATO, L. & POPMA, J. J. (2005) Effectiveness and safety of sirolimus-

- eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation*, 111, 2107-11.
- NEYT, M., VAN BRABANDT, H., DEVRIESE, S. & DE LAET, C. (2009) Cost-effectiveness analyses of drug eluting stents versus bare metal stents: a systematic review of the literature. *Health Policy*, 91, 107-20.
- NIEMELA, K. O. (2008) Biodegradable coating for drug-eluting stents--more than a facelift? *Eur Heart J*, 29, 1930-1.
- NIENABER, C. A., AKIN, I., SCHNEIDER, S., SENGES, J., FETSCH, T., TEBBE, U., WILLICH, S. N., STUMPF, J., SABIN, G. V., SILBER, S., RICHARDT, G. & KUCK, K. H. (2009) Clinical outcomes after sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare metal stents (from the first phase of the prospective multicenter German DES.DE Registry). *Am J Cardiol*, 104, 1362-9.
- NIEVELSTEIN-POST, P., MOTTINO, G., FOGELMAN, A. & FRANK, J. (1994) An ultrastructural study of lipoprotein accumulation in cardiac valves of the rabbit. *Arterioscler Thromb*, 14, 1151-61.
- NIEVELSTEIN, P. F., FOGELMAN, A. M., MOTTINO, G. & FRANK, J. S. (1991) Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue. *Arterioscler Thromb*, 11, 1795-805.
- NISHIO, S., KOSUGA, K. & OKADA, M. (2010) Long-term (>10 years) clinical outcomes of first-in-men biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents. *paper presented at: EuroPCR; May 25-28, 2010; Paris, France.*
- NORGREN, L., HIATT, W. R., DORMANDY, J. A., NEHLER, M. R., HARRIS, K. A. & FOWKES, F. G. (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 45 Suppl S, S5-67.
- O'NEILL, W. W. & LEON, M. B. (2003) Drug-eluting stents: costs versus clinical benefit. *Circulation*, 107, 3008-11.
- ONG, A. T., HOYE, A., AOKI, J., VAN MIEGHEM, C. A., RODRIGUEZ GRANILLO, G. A., SONNENSCHNEIN, K., REGAR, E., MCFADDEN, E. P., SIANOS, G., VAN DER GIESSEN, W. J., DE JAEGERE, P. P., DE FEYTER, P., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2005a) Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 45, 947-53.
- ONG, A. T. & SERRUYS, P. W. (2005) Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2, 647-58.
- ONG, A. T., SERRUYS, P. W., AOKI, J., HOYE, A., VAN MIEGHEM, C. A., RODRIGUEZ-GRANILLO, G. A., VALGIMIGLI, M., SONNENSCHNEIN, K., REGAR, E., VAN DER ENT, M., DE JAEGERE, P. P., MCFADDEN, E. P., SIANOS, G., VAN DER GIESSEN, W. J., DE FEYTER, P. J. & VAN DOMBURG, R. T. (2005b) The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1135-41.
- ONUMA, Y., KUKREJA, N., PIAZZA, N., EINDHOVEN, J., GIRASIS, C., SCHENKEVELD, L., VAN DOMBURG, R. & SERRUYS, P. W. (2009) The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry. *J Am Coll Cardiol*, 54, 269-76.

- ORLIC, D., BONIZZONI, E., STANKOVIC, G., AIROLDI, F., CHIEFFO, A., CORVAJA, N., SANGIORGI, G., FERRARO, M., BRIGUORI, C., MONTORFANO, M., CARLINO, M. & COLOMBO, A. (2004) Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1154-60.
- ORMISTON, J. A., SERRUYS, P. W., REGAR, E., DUDEK, D., THUESEN, L., WEBSTER, M. W., ONUMA, Y., GARCIA-GARCIA, H. M., MCGREEVY, R. & VELDHOF, S. (2008) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 371, 899-907.
- OTSUKA, Y., CHRONOS, N. A., APKARIAN, R. P. & ROBINSON, K. A. (2007) Scanning electron microscopic analysis of defects in polymer coatings of three commercially available stents: comparison of BiodivYsio, Taxus and Cypher stents. *J Invasive Cardiol*, 19, 71-6.
- OZBEK, C., BAY, W., JOCHUM, L., JUNG, F. & BACH, R. (2008) Clinical and angiographic results after implantation of a passive-coated coronary stent in patients with acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol*, 20, 9-13.
- PACHE, J., KASTRATI, A., MEHILLI, J., SCHUHLEN, H., DOTZER, F., HAUSLEITER, J., FLECKENSTEIN, M., NEUMANN, F. J., SATTELBERGER, U., SCHMITT, C., MULLER, M., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2003) Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*, 41, 1283-8.
- PALINSKI, W., ROSENFELD, M. E., YLA-HERTTUALA, S., GURTNER, G. C., SOCHER, S. S., BUTLER, S. W., PARTHASARATHY, S., CAREW, T. E., STEINBERG, D. & WITZTUM, J. L. (1989) Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86, 1372-6.
- PALMAZ, J. C., BAILEY, S., MARTON, D. & SPRAGUE, E. (2002) Influence of stent design and material composition on procedure outcome. *J Vasc Surg*, 36, 1031-9.
- PARK, D. W., YUN, S. C., LEE, S. W., KIM, Y. H., LEE, C. W., HONG, M. K., CHEONG, S. S., KIM, J. J., PARK, S. W. & PARK, S. J. (2008) Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 1, 494-503.
- PARK, S. W., LEE, C. W., KIM, H. S., LEE, N. H., NAH, D. Y., HONG, M. K., KIM, J. J. & PARK, S. J. (2000) Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*, 86, 499-503.
- PARRY, T. J., BROSIUS, R., THYAGARAJAN, R., CARTER, D., ARGENTIERI, D., FALOTICO, R. & SIEKIERKA, J. (2005) Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol*, 524, 19-29.
- PENDYALA, L., JABARA, R., ROBINSON, K. & CHRONOS, N. (2009) Passive and active polymer coatings for intracoronary stents: novel devices to promote arterial healing. *J Interv Cardiol*, 22, 37-48.
- PEREZ, G., RODRIGUEZ-GRANILLO, A. M., MIERES, J., LLAURADO, C., RUBILAR, B., RISAU, G., FERNANDEZ-PEREIRA, C. & RODRIGUEZ, A. E. (2009) New coating stent design for patients with high-risk coronary lesions for thrombotic events: early and long-term results of the camouflage registry. *J Invasive Cardiol*, 21, 378-82.

- PERKINS, W. J., LANZINO, G. & BROTT, T. G. (2010) Carotid stenting vs endarterectomy: new results in perspective. *Mayo Clin Proc*, 85, 1101-8.
- PFISTERER, M., BRUNNER-LA ROCCA, H. P., BUSER, P. T., RICKENBACHER, P., HUNZIKER, P., MUELLER, C., JEGER, R., BADER, F., OSSWALD, S. & KAISER, C. (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, 48, 2584-91.
- PINTO SLOTTOW, T. L., STEINBERG, D. H., ROY, P. K., BUCH, A. N., OKABE, T., XUE, Z., KANESHIGE, K., TORGUSON, R., LINDSAY, J., PICHARD, A. D., SATLER, L. F., SUDDATH, W. O., KENT, K. M. & WAKSMAN, R. (2008) Observations and outcomes of definite and probable drug-eluting stent thrombosis seen at a single hospital in a four-year period. *Am J Cardiol*, 102, 298-303.
- POON, M., MARX, S. O., GALLO, R., BADIMON, J. J., TAUBMAN, M. B. & MARKS, A. R. (1996) Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*, 98, 2277-83.
- POPMA, J. & ALMONACID, A. (2009) Angiographic Markers of Restenosis after Drug-Eluting Stent Implantation: Surrogates for Late Clinical Outcomes? *J Interven Cardiol* 2009;22:S64-S71.
- POUND, P., EBRAHIM, S., SANDERCOCK, P., BRACKEN, M. B. & ROBERTS, I. (2004) Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*, 328, 514-7.
- POYEN, V., SILVESTRI, M., LABRUNIE, P. & VALEIX, B. (2003) Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery? *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 44, 307-12.
- PRATI, F., DI MARIO, C., MOUSSA, I., REIMERS, B., MALLUS, M. T., PARMA, A., LIOY, E. & COLOMBO, A. (1999) In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation*, 99, 1011-4.
- QUINN, M. T., PARTHASARATHY, S. & STEINBERG, D. (1988) Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 2805-9.
- RÄBER, L. (2009) SIRTAX-LATE: five-year clinical and angiographic follow-up from a prospective randomized trial of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 22, 2009; San Francisco.
- RAIZNER, A. E., OESTERLE, S. N., WAKSMAN, R., SERRUYS, P. W., COLOMBO, A., LIM, Y. L., YEUNG, A. C., VAN DER GIESSEN, W. J., VANDERTIE, L., CHIU, J. K., WHITE, L. R., FITZGERALD, P. J., KALUZA, G. L. & ALI, N. M. (2000) Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation*, 102, 951-8.
- RAJAVASHISTH, T. B., ANDALIBI, A., TERRITO, M. C., BERLINER, J. A., NAVAB, M., FOGELMAN, A. M. & LUSIS, A. J. (1990) Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*, 344, 254-7.
- REGAR, E., SERRUYS, P. W., BODE, C., HOLUBARSCH, C., GUERMONPREZ, J. L., WIJNS, W., BARTORELLI, A., CONSTANTINI, C., DEGERTEKIN, M., TANABE, K., DISCO, C., WUELFERT, E. & MORICE, M. C. (2002) Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-

- Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation*, 106, 1949-56.
- REGAR, E., SIANOS, G. & SERRUYS, P. W. (2001) Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull*, 59, 227-48.
- REID, V. C. & MITCHINSON, M. J. (1993) Toxicity of oxidised low density lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro. *Atherosclerosis*, 98, 17-24.
- REIDY, M. A. (1994) Growth factors and arterial smooth muscle cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci*, 714, 225-30.
- REIDY, M. A., FINGERLE, J. & LINDNER, V. (1992) Factors controlling the development of arterial lesions after injury. *Circulation*, 86, III43-6.
- RENSING, B. J., VOS, J., SMITS, P. C., FOLEY, D. P., VAN DEN BRAND, M. J., VAN DER GIESSEN, W. J., DE FEIJTER, P. J. & SERRUYS, P. W. (2001) Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J*, 22, 2125-30.
- RESNICK, N., COLLINS, T., ATKINSON, W., BONTHRON, D. T., DEWEY, C. F., JR. & GIMBRON, M. A., JR. (1993a) Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 7908.
- RESNICK, N., COLLINS, T., ATKINSON, W., BONTHRON, D. T., DEWEY, C. F., JR. & GIMBRONE, M. A., JR. (1993b) Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 4591-5.
- REZVAN, A., ALLEN, F. D. & LELKES, P. I. (2004) Steady unidirectional laminar flow inhibits monolayer formation by human and rat microvascular endothelial cells. *Endothelium*, 11, 11-6.
- RIBICHINI, F., TOMAI, F., PALOSCIA, L., DI SCIASCIO, G., CAROSIO, G., ROMANO, M., VERNA, E., GALLI, M., TAMBURINO, C., DE CESARE, N., PIRISI, R., PISCIONE, F., LANTERI, G., FERRERO, V. & VASSANELLI, C. (2007) Steroid-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: the dexamethasone eluting stent Italian registry. *Heart*, 93, 598-600.
- RIESSEN, R., ISNER, J. M., BLESSING, E., LOUSHIN, C., NIKOL, S. & WIGHT, T. N. (1994) Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. *Am J Pathol*, 144, 962-74.
- RODRIGUEZ, A. E., MIERES, J., FERNANDEZ-PEREIRA, C., VIGO, C. F., RODRIGUEZ-ALEMPARTE, M., BERROCAL, D., GRINFELD, L. & PALACIOS, I. (2006) Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol*, 47, 205-7.
- ROGERS, C. & EDELMAN, E. R. (1995) Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation*, 91, 2995-3001.
- ROIRON, C., SANCHEZ, P., BOUZAMONDO, A., LECHAT, P. & MONTALESCOT, G. (2006) Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 92, 641-9.
- ROSENFELD, M. E., TSUKADA, T., CHAIT, A., BIERMAN, E. L., GOWN, A. M. & ROSS, R. (1987) Fatty streak expansion and maturation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis*, 7, 24-34.

- ROSS, R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*, 314, 488-500.
- ROSS, R. (1993a) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362, 801-9.
- ROSS, R. (1993b) Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol*, 143, 987-1002.
- ROSS, R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340, 115-26.
- ROUKOZ, H., BAVRY, A. A., SARKEES, M. L., MOOD, G. R., KUMBHANI, D. J., RABBAT, M. G. & BHATT, D. L. (2009) Comprehensive meta-analysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *Am J Med*, 122, 581 e1-10.
- ROWINSKY, E. K. & DONEHOWER, R. C. (1995) Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*, 332, 1004-14.
- ROY, P., BUCH, A. N., JAVAID, A., OKABE, T., RAYA, V., PINTO SLOTTOW, T. L., STEINBERG, D. H., SMITH, K., XUE, Z., GEVORKIAN, N., SATLER, L. F., KENT, K. M., SUDDATH, W. O., PICHARD, A. D., LINDSAY, J. & WAKSMAN, R. (2008) Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 101, 293-9.
- RUEF, J., STORGER, H., SCHWARZ, F. & HAASE, J. (2008) Comparison of a polymer-free rapamycin-eluting stent (YUKON) with a polymer-based paclitaxel-eluting stent (TAXUS) in real-world coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 71, 333-9.
- RUPERTO, C., CAPODANNO, D. & TAMBURINO, C. (2009) Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents in patients undergoing off-label percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*.
- SABATE, M., COSTA, M. A., KOZUMA, K., KAY, I. P., VAN DER GIESSEN, W. J., COEN, V. L., LIGTHART, J. M., SERRANO, P., LEVENDAG, P. C. & SERRUYS, P. W. (2000) Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation*, 101, 2467-71.
- SABATE, M., PIMENTEL, G., PRIETO, C., CORRAL, J. M., BANUELOS, C., ANGIOLILLO, D. J., ALFONSO, F., HERNANDEZ-ANTOLIN, R., ESCANED, J., FANTIDIS, P., FERNANDEZ, C., FERNANDEZ-ORTIZ, A., MORENO, R. & MACAYA, C. (2004) Intracoronary brachytherapy after stenting de novo lesions in diabetic patients: results of a randomized intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*, 44, 520-7.
- SABETI, S., SCHILLINGER, M., AMIGHI, J., SHERIF, C., MLEKUSCH, W., AHMADI, R. & MINAR, E. (2004) Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: propensity score-adjusted analysis. *Radiology*, 232, 516-21.
- SATA, M., MAEJIMA, Y., ADACHI, F., FUKINO, K., SAIURA, A., SUGIURA, S., AOYAGI, T., IMAI, Y., KURIHARA, H., KIMURA, K., OMATA, M., MAKUUCHI, M., HIRATA, Y. & NAGAI, R. (2000) A mouse model of vascular injury that induces rapid onset of medial cell apoptosis followed by reproducible neointimal hyperplasia. *J Mol Cell Cardiol*, 32, 2097-104.
- SAUNDERS, R. N., METCALFE, M. S. & NICHOLSON, M. L. (2001) Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int*, 59, 3-16.
- SAVAGE, M. P., FISCHMAN, D. L., RAKE, R., GEBHARDT, S. & GOLDBERG, S. (1996) Interprocedural interval as a predictor of stent restenosis after previous

- coronary angioplasty. The Palmaz-Schatz Stent Investigators. *Am J Cardiol*, 78, 683-4.
- SCHAMPAERT, E., COHEN, E. A., SCHLUTER, M., REEVES, F., TRABOULSI, M., TITLE, L. M., KUNTZ, R. E. & POPMA, J. J. (2004) The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*, 43, 1110-5.
- SCHEINERT, D., SCHEINERT, S., SAX, J., PIORKOWSKI, C., BRAUNLICH, S., ULRICH, M., BIAMINO, G. & SCHMIDT, A. (2005) Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol*, 45, 312-5.
- SCHELLER, B., HEHRLEIN, C., BOCKSCH, W., RUTSCH, W., HAGHI, D., DIETZ, U., BOHM, M. & SPECK, U. (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*, 355, 2113-24.
- SCHELLER, B., HEHRLEIN, C., BOCKSCH, W., RUTSCH, W., HAGHI, D., DIETZ, U., BOHM, M. & SPECK, U. (2008a) Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 97, 773-81.
- SCHELLER, B., HENNEN, B., POHL, A., SCHIEFFER, H. & MARKWIRTH, T. (2001) Acute and subacute stent occlusion; risk-reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J*, 22, 385-91.
- SCHELLER, B., KUHLE, M., CREMERS, B., MAHNKOPF, D., BOHM, M. & BOXBERGER, M. (2008b) Short- and long-term effects of a novel paclitaxel coated stent in the porcine coronary model. *Clin Res Cardiol*, 97, 118-23.
- SCHELLER, B., SPECK, U. & BOHM, M. (2007) Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? *Heart*, 93, 539-41.
- SCHILLINGER, M. & MINAR, E. (2009) Past, present and future of femoropopliteal stenting. *J Endovasc Ther*, 16 Suppl 1, I147-52.
- SCHILLINGER, M., SABETI, S., DICK, P., AMIGHI, J., MLEKUSCH, W., SCHLAGER, O., LOEWE, C., CEJNA, M., LAMMER, J. & MINAR, E. (2007) Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation*, 115, 2745-9.
- SCHLAGER, O., DICK, P., SABETI, S., AMIGHI, J., MLEKUSCH, W., MINAR, E. & SCHILLINGER, M. (2005) Long-segment SFA stenting--the dark sides: in-stent restenosis, clinical deterioration, and stent fractures. *J Endovasc Ther*, 12, 676-84.
- SCHOFER, J., SCHLUTER, M., GERSHLICK, A. H., WIJNS, W., GARCIA, E., SCHAMPAERT, E. & BREITHARDT, G. (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*, 362, 1093-9.
- SCHOMIG, A., DIBRA, A., WINDECKER, S., MEHILLI, J., SUAREZ DE LEZO, J., KAISER, C., PARK, S. J., GOY, J. J., LEE, J. H., DI LORENZO, E., WU, J., JUNI, P., PFISTERER, M. E., MEIER, B. & KASTRATI, A. (2007) A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1373-80.
- SCHOMIG, A., NEUMANN, F. J., KASTRATI, A., SCHUHLEN, H., BLASINI, R., HADAMITZKY, M., WALTER, H., ZITZMANN-ROTH, E. M., RICHARDT, G., ALT, E., SCHMITT, C. & ULM, K. (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334, 1084-9.

- SCHUHLEN, H., KASTRATI, A., PACHE, J., DIRSCHINGER, J. & SCHOMIG, A. (2001) Incidence of thrombotic occlusion and major adverse cardiac events between two and four weeks after coronary stent placement: analysis of 5,678 patients with a four-week ticlopidine regimen. *J Am Coll Cardiol*, 37, 2066-73.
- SCHULER, W., SEDRANI, R., COTTENS, S., HABERLIN, B., SCHULZ, M., SCHUURMAN, H. J., ZENKE, G., ZERWES, H. G. & SCHREIER, M. H. (1997) SDZ RAD, a new rapamycin derivative: pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*, 64, 36-42.
- SCHULZ, S., SCHUSTER, T., MEHILLI, J., BYRNE, R. A., ELLERT, J., MASSBERG, S., GOEDEL, J., BRUSKINA, O., ULM, K., SCHOMIG, A. & KASTRATI, A. (2009) Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *European Heart Journal*, 30, 2714-2721.
- SCHWARTZ, D., ANDALIBI, A., CHAVERRI-ALMADA, L., BERLINER, J. A., KIRCHGESSNER, T., FANG, Z. T., TEKAMP-OLSON, P., LUSIS, A. J., GALLEGOS, C., FOGELMAN, A. M. & ET AL. (1994) Role of the GRO family of chemokines in monocyte adhesion to MM-LDL-stimulated endothelium. *J Clin Invest*, 94, 1968-73.
- SCHWARTZ, R. S., EDELMAN, E., VIRMANI, R., CARTER, A., GRANADA, J. F., KALUZA, G. L., CHRONOS, N. A., ROBINSON, K. A., WAKSMAN, R., WEINBERGER, J., WILSON, G. J. & WILENSKY, R. L. (2008) Drug-eluting stents in preclinical studies: updated consensus recommendations for preclinical evaluation. *Circ Cardiovasc Interv*, 1, 143-53.
- SCHWARTZ, R. S., EDELMAN, E. R., CARTER, A., CHRONOS, N., ROGERS, C., ROBINSON, K. A., WAKSMAN, R., WEINBERGER, J., WILENSKY, R. L., JENSEN, D. N., ZUCKERMAN, B. D. & VIRMANI, R. (2002) Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation*, 106, 1867-73.
- SCHWARTZ, R. S. & HENRY, T. D. (2002) Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovasc Med*, 3 Suppl 5, S4-9.
- SCHWARTZ, R. S., HUBER, K. C., MURPHY, J. G., EDWARDS, W. D., CAMRUD, A. R., VLIETSTRA, R. E. & HOLMES, D. R. (1992) Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*, 19, 267-74.
- SCHWENKE, D. C. & CAREW, T. E. (1989a) Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions. *Arteriosclerosis*, 9, 895-907.
- SCHWENKE, D. C. & CAREW, T. E. (1989b) Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, 9, 908-18.
- SCOTT, N. A., CIPOLLA, G. D., ROSS, C. E., DUNN, B., MARTIN, F. H., SIMONET, L. & WILCOX, J. N. (1996) Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation*, 93, 2178-87.
- SERRUYS, P. & GERSHLICK, A. (2005) Handbook of Drug-Eluting Stents. Martin Dunitz pages.

- SERRUYS, P. W. & DAEMEN, J. (2007) Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*, 115, 1433-9; discussion 1439.
- SERRUYS, P. W., DAEMEN, J., MORICE, M. C., DE BRUYNE, B., COLOMBO, A., MACAYA, C., RICHARDT, G., FAJADET, J., HAMM, C., DAWKINS, K. D., VRANCKX, P., BRESSERS, M., VAN DOMBURG, R., SCHUIJER, M., WITTEBOLS, K., PIETERS, M. & STOLL, H. P. (2008) Three-year follow-up of the ARTS-II# - sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention*, 3, 450-9.
- SERRUYS, P. W., DE JAEGERE, P., KIEMENEIJ, F., MACAYA, C., RUTSCH, W., HEYNDRIKX, G., EMANUELSSON, H., MARCO, J., LEGRAND, V., MATERNE, P. & ET AL. (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331, 489-95.
- SERRUYS, P. W., DEGERTEKIN, M., TANABE, K., ABIZAID, A., SOUSA, J. E., COLOMBO, A., GUAGLIUMI, G., WIJNS, W., LINDEBOOM, W. K., LIGTHART, J., DE FEYTER, P. J. & MORICE, M. C. (2002) Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAndomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*, 106, 798-803.
- SERRUYS, P. W., FOLEY, D. P., KIRKEEIDE, R. L. & KING, S. B., 3RD (1993) Restenosis revisited: insights provided by quantitative coronary angiography. *Am Heart J*, 126, 1243-67.
- SERRUYS, P. W., GARG, S., ABIZAID, A., ORMISTON, J., WINDECKER, S., VERHEYE, S., DUBOIS, C., STEWART, J., HAUPTMANN, K. E., SCHOFER, J., STANGL, K., WITZENBICHLER, B., WIEMER, M., BARBATO, E., DE VRIES, T., DEN DRIJVER, A. M., OTAKE, H., MEREDITH, L., TOYLOY, S. & FITZGERALD, P. (2010a) A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimus-eluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study. *EuroIntervention*, 6, 195-205.
- SERRUYS, P. W., KAY, I. P., DISCO, C., DESHPANDE, N. V. & DE FEYTER, P. J. (1999) Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol*, 34, 1067-74.
- SERRUYS, P. W., MORICE, M. C., KAPPETEIN, A. P., COLOMBO, A., HOLMES, D. R., MACK, M. J., STAHL, E., FELDMAN, T. E., VAN DEN BRAND, M., BASS, E. J., VAN DYCK, N., LEADLEY, K., DAWKINS, K. D. & MOHR, F. W. (2009a) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360, 961-72.
- SERRUYS, P. W., ONG, A. T., MORICE, M. C., DE BRUYNE, B., COLOMBO, A., MACAYA, C., RICHARDT, G., FAJADET, J., HAMM, C., DAWKINS, K., O'MALLEY, A. J., BRESSERS, M. & DONOHUE, D. (2005) Arterial Revascularisation Therapies Study Part II - Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention*, 1, 147-56.

- SERRUYS, P. W., ONUMA, Y., GARG, S., VRANCKX, P., DE BRUYNE, B., MORICE, M. C., COLOMBO, A., MACAYA, C., RICHARDT, G., FAJADET, J., HAMM, C., SCHUIJER, M., RADEMAKER, T., WITTEBOLS, K. & STOLL, H. P. (2010b) 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1093-101.
- SERRUYS, P. W., ORMISTON, J. A., ONUMA, Y., REGAR, E., GONZALO, N., GARCIA-GARCIA, H. M., NIEMAN, K., BRUINING, N., DORANGE, C., MIQUEL-HEBERT, K., VELDHOF, S., WEBSTER, M., THUESEN, L. & DUDEK, D. (2009b) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*, 373, 897-910.
- SERRUYS, P. W., RUYGROK, P., NEUZNER, J., PIEK, J. J., SETH, A., SCHOFER, J. J., RICHARDT, G., WIEMER, M., CARRIE, D., THUESEN, L., BOONE, E., MIQUEL-HERBERT, K. & DAEMEN, J. (2006) A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*, 2, 286-94.
- SERRUYS, P. W., SILBER, S., GARG, S., VAN GEUNS, R. J., RICHARDT, G., BUSZMAN, P. E., KELBAEK, H., VAN BOVEN, A. J., HOFMA, S. H., LINKE, A., KLAUSS, V., WIJNS, W., MACAYA, C., GAROT, P., DIMARIO, C., MANOHARAN, G., KORNOWSKI, R., ISCHINGER, T., BARTORELLI, A., RONDEN, J., BRESSERS, M., GOBBENS, P., NEGOITA, M., VAN LEEUWEN, F. & WINDECKER, S. (2010c) Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 363, 136-46.
- SHARMA, S. K., ISRAEL, D. H., KAMEAN, J. L., BODIAN, C. A. & AMBROSE, J. A. (1993) Clinical, angiographic, and procedural determinants of major and minor coronary dissection during angioplasty. *Am Heart J*, 126, 39-47.
- SHETH, S., LITVACK, F., DEV, V., FISHBEIN, M. C., FORRESTER, J. S. & EIGLER, N. (1996) Subacute thrombosis and vascular injury resulting from slotted-tube nitinol and stainless steel stents in a rabbit carotid artery model. *Circulation*, 94, 1733-40.
- SHINKE, T., GEVA, S., PENDYALA, L., JABARA, R., LI, J., CHEN, J. P., VENEGONI, A., COLLEY, K., KLEIN, R., CHRONOS, N., ROBINSON, K. & HOU, D. (2009) Low-dose paclitaxel elution by novel bioerodible sol-gel coating on stents inhibits neointima with low toxicity in porcine coronary arteries. *Int J Cardiol*, 135, 93-101.
- SHUCHMAN, M. (2007) Debating the risks of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 356, 325-8.
- SIGNORE, P. E., MACHAN, L. S., JACKSON, J. K., BURT, H., BROMLEY, P., WILSON, J. E. & MCMANUS, B. M. (2001) Complete inhibition of intimal hyperplasia by perivascular delivery of paclitaxel in balloon-injured rat carotid arteries. *J Vasc Interv Radiol*, 12, 79-88.
- SIGWART, U., PUEL, J., MIRKOVITCH, V., JOFFRE, F. & KAPPENBERGER, L. (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316, 701-6.
- SILBER, S. (2003) Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3,319 patients. *J Interv Cardiol*, 16, 485-90.
- SILBER, S. (2004) [When are drug-eluting stents effective? A critical analysis of the presently available data]. *Z Kardiol*, 93, 649-63.
- SILBER, S., ALBERTSSON, P., AVILES, F. F., CAMICI, P. G., COLOMBO, A., HAMM, C., JORGENSEN, E., MARCO, J., NORDREHAUG, J. E., RUZYLLO, W., URBAN, P., STONE, G. W. & WIJNS, W. (2005) Guidelines for percutaneous coronary

- interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 26, 804-47.
- SILBER, S., BORGGREFE, M., BOHM, M., HOFFMEISTER, H. M., DIETZ, R., ERTL, G. & HEUSCH, G. (2008) [Drug-eluting coronary stents and drug eluting balloon catheters: summary of the position papers of the DGK]. *Clin Res Cardiol*, 97, 548-63.
- SIMIONESCU, N., VASILE, E., LUPU, F., POPESCU, G. & SIMIONESCU, M. (1986) Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol*, 123, 109-25.
- SIMONTON, C. A., BRODIE, B., CHEEK, B., KRAININ, F., METZGER, C., HERMILLER, J., JUK, S., DUFFY, P., HUMPHREY, A., NUSSBAUM, M. & LAURENT, S. (2007) Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents: results from a large prospective multicenter registry--STENT Group. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1214-22.
- SINGH, M., GERSH, B. J., MCCLELLAND, R. L., HO, K. K., WILLERSON, J. T., PENNY, W. F. & HOLMES, D. R., JR. (2004) Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*, 109, 2727-31.
- SLAVIN, L., CHHABRA, A. & TOBIS, J. M. (2007) Drug-eluting stents: preventing restenosis. *Cardiol Rev*, 15, 1-12.
- SMITH, E. B. (1974) The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis. *Adv Lipid Res*, 12, 1-49.
- SMITH, E. J. & ROTHMAN, M. T. (2003) Antiproliferative coatings for the treatment of coronary heart disease: what are the targets and which are the tools? *J Interv Cardiol*, 16, 475-83.
- SMITH, S. C., FELDMAN, T. E., HIRSHFELD, J. W., JACOBS, A. K., KERN, M. J., KING, S. B., MORRISON, D. A., O'NEILL, W. W., SCHAFF, H. V., WHITLOW, P. L., WILLIAMS, D. O. & COMM, A. A. S. W. (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - Summary article - A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *Journal of the American College of Cardiology*, 47, 216-235.
- SMITH, S. C., JR., DOVE, J. T., JACOBS, A. K., KENNEDY, J. W., KEREIAKES, D., KERN, M. J., KUNTZ, R. E., POPMA, J. J., SCHAFF, H. V., WILLIAMS, D. O., GIBBONS, R. J., ALPERT, J. P., EAGLE, K. A., FAXON, D. P., FUSTER, V., GARDNER, T. J., GREGORATOS, G. & RUSSELL, R. O. (2001) ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*, 37, 2215-39.
- SMOUSE, B. (2005) Changes in the femoral arteries during joint movement before and after stent placement in the cadaver model. *Presented at the Society of Interventional Radiology 2005 Annual Meeting, New Orleans, LA.*
- SONG, Y. B., HAHN, J. Y., CHOI, S. H., CHOI, J. H., LEE, S. H., JEONG, M. H., KIM, H. S., SEONG, I. W., YANG, J. Y., RHA, S. W., JANG, Y., YOON, J. H., TAHK, S. J.,

- SEUNG, K. B., PARK, S. J. & GWON, H. C. (2010) Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations results: from the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1743-50.
- SOUSA, J. E., COSTA, M. A., ABIZAID, A., ABIZAID, A. S., FERES, F., PINTO, I. M., SEIXAS, A. C., STAICO, R., MATTOS, L. A., SOUSA, A. G., FALOTICO, R., JAEGER, J., POPMA, J. J. & SERRUYS, P. W. (2001a) Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 103, 192-5.
- SOUSA, J. E., COSTA, M. A., ABIZAID, A., SOUSA, A. G., FERES, F., MATTOS, L. A., CENTEMERO, M., MALDONADO, G., ABIZAID, A. S., PINTO, I., FALOTICO, R., JAEGER, J., POPMA, J. J. & SERRUYS, P. W. (2003a) Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*, 107, 24-7.
- SOUSA, J. E., COSTA, M. A., ABIZAID, A. C., RENSING, B. J., ABIZAID, A. S., TANAJURA, L. F., KOZUMA, K., VAN LANGENHOVE, G., SOUSA, A. G., FALOTICO, R., JAEGER, J., POPMA, J. J. & SERRUYS, P. W. (2001b) Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, 104, 2007-11.
- SOUSA, J. E., COSTA, M. A., SOUSA, A. G., ABIZAID, A. C., SEIXAS, A. C., ABIZAID, A. S., FERES, F., MATTOS, L. A., FALOTICO, R., JAEGER, J., POPMA, J. J. & SERRUYS, P. W. (2003b) Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*, 107, 381-3.
- SOUSA, J. E., SERRUYS, P. W. & COSTA, M. A. (2003c) New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation*, 107, 2274-9.
- SPARROW, C. P., PARTHASARATHY, S. & STEINBERG, D. (1989) A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 264, 2599-604.
- SPAULDING, C., DAEMEN, J., BOERSMA, E., CUTLIP, D. E. & SERRUYS, P. W. (2007) A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 356, 989-97.
- SPERTUS, J. A., KETTELKAMP, R., VANCE, C., DECKER, C., JONES, P. G., RUMSFELD, J. S., MESSENGER, J. C., KHANAL, S., PETERSON, E. D., BACH, R. G., KRUMHOLZ, H. M. & COHEN, D. J. (2006) Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*, 113, 2803-9.
- SSYLVIASTUDYINVESTIGATORS (2004) Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke*, 35, 1388-92.
- STAHLI, B. E., CAMICI, G. G., STEFFEL, J., AKHMEDOV, A., SHOJAATI, K., GRABER, M., LUSCHER, T. F. & TANNER, F. C. (2006) Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ Res*, 99, 149-55.
- STEFFEL, J., LATINI, R. A., AKHMEDOV, A., ZIMMERMANN, D., ZIMMERLING, P., LUSCHER, T. F. & TANNER, F. C. (2005) Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation*, 112, 2002-11.

- STEINBERG, D., PARTHASARATHY, S., CAREW, T. E., KHOO, J. C. & WITZTUM, J. L. (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 320, 915-24.
- STETTTLER, C., WANDEL, S., ALLEMANN, S., KASTRATI, A., MORICE, M. C., SCHOMIG, A., PFISTERER, M. E., STONE, G. W., LEON, M. B., DE LEZO, J. S., GOY, J. J., PARK, S. J., SABATE, M., SUTTORP, M. J., KELBAEK, H., SPAULDING, C., MENICHELLI, M., VERMEERSCH, P., DIRKSEN, M. T., CERVINKA, P., PETRONIO, A. S., NORDMANN, A. J., DIEM, P., MEIER, B., ZWAHLEN, M., REICHENBACH, S., TRELLE, S., WINDECKER, S. & JUNI, P. (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370, 937-48.
- STOECKEL, D., PELTON, A. & DUEBIG, T. (2004) Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol*, 14, 292-301.
- STONE, G. W., ELLIS, S. G., COLOMBO, A., DAWKINS, K. D., GRUBE, E., CUTLIP, D. E., FRIEDMAN, M., BAIM, D. S. & KOGLIN, J. (2007a) Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*, 115, 2842-7.
- STONE, G. W., ELLIS, S. G., COX, D. A., HERMILLER, J., O'SHAUGHNESSY, C., MANN, J. T., TURCO, M., CAPUTO, R., BERGIN, P., GREENBERG, J., POPMA, J. J. & RUSSELL, M. E. (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 350, 221-31.
- STONE, G. W., MIDEI, M., NEWMAN, W., SANZ, M., HERMILLER, J. B., WILLIAMS, J., FARHAT, N., MAHAFFEY, K. W., CUTLIP, D. E., FITZGERALD, P. J., SOOD, P., SU, X. & LANSKY, A. J. (2008) Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*, 299, 1903-13.
- STONE, G. W., MOSES, J. W., ELLIS, S. G., SCHOFER, J., DAWKINS, K. D., MORICE, M. C., COLOMBO, A., SCHAMPAERT, E., GRUBE, E., KIRTANE, A. J., CUTLIP, D. E., FAHY, M., POCOCK, S. J., MEHRAN, R. & LEON, M. B. (2007b) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356, 998-1008.
- STREHBLOW, C., GYONGYOSI, M., SPERKER, W., SHIRAZI, M., WINDBERGER, U., PUGATSCH, T., BEN-SASSON, S., LOTAN, C. & GLOGAR, D. (2002) Usefulness of intravascular ultrasound-guided histological measurements after stenting in porcine coronary artery. *Coron Artery Dis*, 13, 291-4.
- SUBRAMANIAM, K. G. & AKHUNJI, Z. (2009) Drug eluting stent induced coronary artery aneurysm repair by exclusion. Where are we headed? *Eur J Cardiothorac Surg*, 36, 203-5.
- SUTTON, J. M., ELLIS, S. G., ROUBIN, G. S., PINKERTON, C. A., KING, S. B., 3RD, RAIZNER, A. E., HOLMES, D. R., KEREIAKES, D. J. & TOPOL, E. J. (1994) Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roubin Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation*, 89, 1126-37.
- SUZUKI, T., KOPIA, G., HAYASHI, S., BAILEY, L. R., LLANOS, G., WILENSKY, R., KLUGHERZ, B. D., PAPANDREOU, G., NARAYAN, P., LEON, M. B., YEUNG, A. C., TIO, F., TSAO, P. S., FALOTICO, R. & CARTER, A. J. (2001) Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*, 104, 1188-93.

- TAKAGI, T., AKASAKA, T., YAMAMURO, A., HONDA, Y., HOZUMI, T., MORIOKA, S. & YOSHIDA, K. (2000) Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1529-35.
- TAKEBAYASHI, H., KOBAYASHI, Y., MINTZ, G. S., CARLIER, S. G., FUJII, K., YASUDA, T., MOUSSA, I., MEHRAN, R., DANGAS, G. D., COLLINS, M. B., KREPS, E., LANSKY, A. J., STONE, G. W., LEON, M. B. & MOSES, J. W. (2005) Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 95, 498-502.
- TAMAI, H., IGAKI, K., KYO, E., KOSUGA, K., KAWASHIMA, A., MATSUI, S., KOMORI, H., TSUJI, T., MOTOHARA, S. & UEHATA, H. (2000) Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*, 102, 399-404.
- TANABE, K., SERRUYS, P. W., GRUBE, E., SMITS, P. C., SELBACH, G., VAN DER GIESSEN, W. J., STABEROCK, M., DE FEYTER, P., MULLER, R., REGAR, E., DEGERTEKIN, M., LIGTHART, J. M., DISCO, C., BACKX, B. & RUSSELL, M. E. (2003) TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*, 107, 559-64.
- TANABE, Y., ITO, E., NAKAGAWA, I. & SUZUKI, K. (2001) Effect of cilostazol on restenosis after coronary angioplasty and stenting in comparison to conventional coronary artery stenting with ticlopidine. *Int J Cardiol*, 78, 285-91.
- TANZILLI, G., GRECO, C., PELLICCIA, F., PASCERI, V., BARILLA, F., PARAVATI, V., PANNITTERI, G., GAUDIO, C. & MANGIERI, E. (2009) Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year CIOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol*, 104, 1357-61.
- TARNOK, A., MAHNKE, A., MULLER, M. & ZOTZ, R. J. (1999) Rapid in vitro biocompatibility assay of endovascular stents by flow cytometry using platelet activation and platelet-leukocyte aggregation. *Cytometry*, 38, 30-9.
- TAYLOR, A. J., GORMAN, P. D., FARB, A., HOOPEES, T. G. & VIRMANI, R. (1999) Long-term coronary vascular response to (32)P beta-particle-emitting stents in a canine model. *Circulation*, 100, 2366-72.
- TEIRSTEIN, P. S. (2001) Living the dream of no restenosis. *Circulation*, 104, 1996-8.
- THIERRY, B., MERHI, Y., BILODEAU, L., TREPANIER, C. & TABRIZIAN, M. (2002) Nitinol versus stainless steel stents: acute thrombogenicity study in an ex vivo porcine model. *Biomaterials*, 23, 2997-3005.
- TOBOREK, M. & KAISER, S. (1999) Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol*, 94, 295-314.
- TOGNI, M., WINDECKER, S., COCCHIA, R., WENAWESER, P., COOK, S., BILLINGER, M., MEIER, B. & HESS, O. M. (2005) Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol*, 46, 231-6.
- TU, J. V., BOWEN, J., CHIU, M., KO, D. T., AUSTIN, P. C., HE, Y., HOPKINS, R., TARRIDE, J. E., BLACKHOUSE, G., LAZZAM, C., COHEN, E. A. & GOEREE, R. (2007) Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med*, 357, 1393-402.

- TWINE, C. P., COULSTON, J., SHANDALL, A. & MCLAIN, A. D. (2009) Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006767.
- UDIPI, K., MELDER, R. J., CHEN, M., CHENG, P., HEZI-YAMIT, A., SULLIVAN, C., WONG, J. & WILCOX, J. (2007) The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx Polymer System. *EuroIntervention*, 3, 137-9.
- UNVERDORPEN, M., VALLBRACHT, C., CREMERS, B., HEUER, H., HENGSTENBERG, C., MAIKOWSKI, C., WERNER, G. S., ANTONI, D., KLEBER, F. X., BOCKSCH, W., LESCHKE, M., ACKERMANN, H., BOXBERGER, M., SPECK, U., DEGENHARDT, R. & SCHELLER, B. (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 119, 2986-94.
- URAO, N., OKIGAKI, M., YAMADA, H., AADACHI, Y., MATSUNO, K., MATSUI, A., MATSUNAGA, S., TATEISHI, K., NOMURA, T., TAKAHASHI, T., TATSUMI, T. & MATSUBARA, H. (2006) Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res*, 98, 1405-13.
- URBAN, P., GERSHLICK, A. H., GUAGLIUMI, G., GUYON, P., LOTAN, C., SCHOFER, J., SETH, A., SOUSA, J. E., WIJNS, W., BERGE, C., DEME, M. & STOLL, H. P. (2006) Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*, 113, 1434-41.
- VAINA, S. & SERRUYS, P. W. (2006) Progressive stent technologies: new approaches for the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Drug Deliv*, 3, 783-97.
- VALGIMIGLI, M., PERCOCO, G., MALAGUTTI, P., CAMPO, G., FERRARI, F., BARBIERI, D., CICCHITELLI, G., MCFADDEN, E. P., MERLINI, F., ANSANI, L., GUARDIGLI, G., BETTINI, A., PARRINELLO, G., BOERSMA, E. & FERRARI, R. (2005a) Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*, 293, 2109-17.
- VALGIMIGLI, M., VAN MIEGHEM, C. A., ONG, A. T., AOKI, J., GRANILLO, G. A., MCFADDEN, E. P., KAPPETEIN, A. P., DE FEYTER, P. J., SMITS, P. C., REGAR, E., VAN DER GIESSEN, W. J., SIANOS, G., DE JAEGERE, P., VAN DOMBURG, R. T. & SERRUYS, P. W. (2005b) Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*, 111, 1383-9.
- VAN BEUSEKOM, H. M., SAIA, F., ZINDLER, J. D., LEMOS, P. A., SWAGER-TEN HOOR, S. L., VAN LEEUWEN, M. A., DE FEIJTER, P. J., SERRUYS, P. W. & VAN DER GIESSEN, W. J. (2007) Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. *Eur Heart J*, 28, 974-9.
- VAN BEUSEKOM, H. M., SOROP, O., VAN DEN HEUVEL, M., ONUMA, Y., DUNCKER, D. J., DANSER, A. H. & VAN DER GIESSEN, W. J. (2010) Endothelial function rather than endothelial restoration is altered in paclitaxel- as compared to bare metal-, sirolimus and tacrolimus-eluting stents. *EuroIntervention*, 6, 117-25.
- VAN DER GIESSEN, W. J., LINCOFF, A. M., SCHWARTZ, R. S., VAN BEUSEKOM, H. M., SERRUYS, P. W., HOLMES, D. R., JR., ELLIS, S. G. & TOPOL, E. J. (1996)

- Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*, 94, 1690-7.
- VAN DER HOEVEN, B. L., PIRES, N. M., WARDA, H. M., OEMRAWSINGH, P. V., VAN VLIJMEN, B. J., QUAX, P. H., SCHALIJ, M. J., VAN DER WALL, E. E. & JUKEMA, J. W. (2005) Drug-eluting stents: results, promises and problems. *Int J Cardiol*, 99, 9-17.
- VAN HOUT, B. A., SERRUYS, P. W., LEMOS, P. A., VAN DEN BRAND, M. J., VAN ES, G. A., LINDEBOOM, W. K. & MORICE, M. C. (2005) One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*, 91, 507-12.
- VAN WERKUM, J. W., HEESTERMANS, A. A., ZOMER, A. C., KELDER, J. C., SUTTORP, M. J., RENSING, B. J., KOOLEN, J. J., BRUEREN, B. R., DAMBRINK, J. H., HAUTVAST, R. W., VERHEUGT, F. W. & TEN BERG, J. M. (2009) Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1399-409.
- VANHOUTTE, P. M. (1989) Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*, 13, 658-67.
- VERSORGUNGSLEITLINIE, B. K. (Stand 08.09.2010) <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de/>.
- VIRMANI, R., GUAGLIUMI, G., FARB, A., MUSUMECI, G., GRIECO, N., MOTTA, T., MIHALCSIK, L., TESPILI, M., VALSECCHI, O. & KOLODGIE, F. D. (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 109, 701-5.
- VIRMANI, R., KOLODGIE, F. D., FARB, A. & LAFONT, A. (2003) Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart*, 89, 133-8.
- WAKSMAN, R. (2006) Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. *J Interv Cardiol*, 19, 414-21.
- WAKSMAN, R. (2007) Promise and challenges of bioabsorbable stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 70, 407-14.
- WAKSMAN, R., ERBEL, R., DI MARIO, C., BARTUNEK, J., DE BRUYNE, B., EBERLI, F. R., ERNE, P., HAUDE, M., HERRIGAN, M., ILSLEY, C., BOSE, D., BONNIER, H., KOOLEN, J., LUSCHER, T. F. & WEISSMAN, N. J. (2009) Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*, 2, 312-20.
- WAKSMAN, R. & PAKALA, R. (2009) Coating bioabsorption and chronic bare metal scaffolding versus fully bioabsorbable stent. *EuroIntervention Supplement* Vol. 5 (Supplement F) F36-F42.
- WALTER, D. H., SCHACHINGER, V., ELSNER, M., MACH, S., AUCH-SCHWELK, W. & ZEIHNER, A. M. (2000) Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*, 85, 962-8.
- WALTERS, D. L., HARDING, S. A., WALSH, C. R., WONG, P., POMERANTSEV, E. & JANG, I. K. (2002) Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol*, 89, 491-4.
- WARDEH, A. J., KAY, I. P., SABATE, M., COEN, V. L., GIJZEL, A. L., LIGTHART, J. M., DEN BOER, A., LEVENDAG, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J. & SERRUYS, P. W. (1999) beta-Particle-emitting radioactive stent implantation. A safety and feasibility study. *Circulation*, 100, 1684-9.

- WARDEH, A. J., KNOOK, A. H., KAY, I. P., SABATE, M., COEN, V. L., FOLEY, D. P., HAMBURGER, J. N., LEVENDAG, P. C., VAN DER GIESSEN, W. J. & SERRUYS, P. W. (2001) Clinical and angiographical follow-up after implantation of a 6-12 microCi radioactive stent in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 22, 669-75.
- WATAHA, J. C., LOCKWOOD, P. E., MAREK, M. & GHAZI, M. (1999) Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. *J Biomed Mater Res*, 45, 251-7.
- WATSON, K. E., BOSTROM, K., RAVINDRANATH, R., LAM, T., NORTON, B. & DEMER, L. L. (1994) TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest*, 93, 2106-13.
- WEINBERGER, J. (2005) Diagnosis and prevention of atherosclerotic cerebral infarction. *CNS Spectr*, 10, 553-64.
- WEISZ, G., LEON, M. B., HOLMES, D. R., JR., KEREIAKES, D. J., CLARK, M. R., COHEN, B. M., ELLIS, S. G., COLEMAN, P., HILL, C., SHI, C., CUTLIP, D. E., KUNTZ, R. E. & MOSES, J. W. (2006) Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol*, 47, 1350-5.
- WEISZ, G., LEON, M. B., HOLMES, D. R., JR., KEREIAKES, D. J., POPMA, J. J., TEIRSTEIN, P. S., COHEN, S. A., WANG, H., CUTLIP, D. E. & MOSES, J. W. (2009) Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1488-97.
- WENAWESER, P., DAEMEN, J., ZWAHLEN, M., VAN DOMBURG, R., JUNI, P., VAINA, S., HELDIGE, G., TSUCHIDA, K., MORGER, C., BOERSMA, E., KUKREJA, N., MEIER, B., SERRUYS, P. W. & WINDECKER, S. (2008) Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1134-40.
- WERNER, G. S., KRACK, A., SCHWARZ, G., PROCHNAU, D., BETGE, S. & FIGULLA, H. R. (2004) Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 44, 2301-6.
- WESSELY, R., HAUSLEITER, J., MICHAELIS, C., JASCHKE, B., VOGESER, M., MILZ, S., BEHNISCH, B., SCHRATZENSTALLER, T., RENKE-GLUSZKO, M., STOVER, M., WINTERMANTEL, E., KASTRATI, A. & SCHOMIG, A. (2005) Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 748-53.
- WESSELY, R., KASTRATI, A., MEHILLI, J., DIBRA, A., PACHE, J. & SCHOMIG, A. (2007) Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. *Eur Heart J*, 28, 2720-5.
- WESSELY, R., SCHOMIG, A. & KASTRATI, A. (2006) Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different. *J Am Coll Cardiol*, 47, 708-14.
- WILCOX, J. N., WAKSMAN, R., KING, S. B. & SCOTT, N. A. (1996) The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 36, 789-96.

- WILLERSON, J. T., GOLINO, P., EIDT, J., CAMPBELL, W. B. & BUJA, L. M. (1989) Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*, 80, 198-205.
- WILLIAMS, D. O. & ABBOTT, J. D. (2005) Bifurcation intervention: is it crush time yet? *J Am Coll Cardiol*, 46, 621-4.
- WILSON, G. J., NAKAZAWA, G., SCHWARTZ, R. S., HUIBREGTSE, B., POFF, B., HERBST, T. J., BAIM, D. S. & VIRMANI, R. (2009) Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. *Circulation*, 120, 141-9, 1-2.
- WIN, H. K., CALDERA, A. E., MARESH, K., LOPEZ, J., RIHAL, C. S., PARIKH, M. A., GRANADA, J. F., MARULKAR, S., NASSIF, D., COHEN, D. J. & KLEIMAN, N. S. (2007) Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*, 297, 2001-9.
- WINDECKER, S., BILLINGER, M. & HESS, O. M. (2006) Stent coating with titanium-nitride-oxide for prevention of restenosis. *EuroIntervention*, 2, 146-8.
- WINDECKER, S., REMONDINO, A., EBERLI, F. R., JUNI, P., RABER, L., WENAWESER, P., TOGNI, M., BILLINGER, M., TULLER, D., SEILER, C., ROFFI, M., CORTI, R., SUTSCH, G., MAIER, W., LUSCHER, T., HESS, O. M., EGGER, M. & MEIER, B. (2005) Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 353, 653-62.
- WINDECKER, S., SERRUYS, P. W., WANDEL, S., BUSZMAN, P., TRZNADEL, S., LINKE, A., LENK, K., ISCHINGER, T., KLAUSS, V., EBERLI, F., CORTI, R., WIJNS, W., MORICE, M. C., DI MARIO, C., DAVIES, S., VAN GEUNS, R. J., EERDMANS, P., VAN ES, G. A., MEIER, B. & JUNI, P. (2008) Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 372, 1163-73.
- WINSLOW, R. D., SHARMA, S. K. & KIM, M. C. (2005) Restenosis and drug-eluting stents. *Mt Sinai J Med*, 72, 81-9.
- WITZTUM, J. L. (1994) The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 344, 793-5.
- WITZTUM, J. L. & BERLINER, J. A. (1998) Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 9, 441-8.
- WITZTUM, J. L. & STEINBERG, D. (1991) Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 88, 1785-92.
- WOHRLE, J., AL-KHAYER, E., GROTZINGER, U., SCHINDLER, C., KOCHS, M., HOMBACH, V. & HOHER, M. (2001) Comparison of the heparin coated vs the uncoated Jostent--no influence on restenosis or clinical outcome. *Eur Heart J*, 22, 1808-16.
- WOLFBauer, G., GLICK, J. M., MINOR, L. K. & ROTHBLAT, G. H. (1986) Development of the smooth muscle foam cell: uptake of macrophage lipid inclusions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 7760-4.
- YAMAZOE, N., HASHIMOTO, N., KIKUCHI, H., KANG, Y., NAKATANI, H. & HAZAMA, F. (1990) Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animal and human vessels by scanning electron microscopy. *Stroke*, 21, 765-70.
- YANG, X., CAI, B., SCIACCA, R. R. & CANNON, P. J. (1994) Inhibition of inducible nitric oxide synthase in macrophages by oxidized low-density lipoproteins. *Circ Res*, 74, 318-28.

- YAO, F., VISOVATTI, S., JOHNSON, C. S., CHEN, M., SLAMA, J., WENGER, A. & ERIKSSON, E. (2001) Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing. *Wound Repair Regen*, 9, 371-7.
- YLA-HERTTUALA, S., PALINSKI, W., ROSENFELD, M. E., PARTHASARATHY, S., CAREW, T. E., BUTLER, S., WITZTUM, J. L. & STEINBERG, D. (1989) Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*, 84, 1086-95.
- YOSHITOMI, Y., KOJIMA, S., YANO, M., SUGI, T., MATSUMOTO, Y., SAOTOME, M., TANAKA, K., ENDO, M. & KURAMOCHI, M. (2001) Does stent design affect probability of restenosis? A randomized trial comparing Multilink stents with GFX stents. *Am Heart J*, 142, 445-51.
- YOUNG, S. G. & PARTHASARATHY, S. (1994) Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med*, 160, 153-64.

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| µg | Mikrogramm |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AK | Antikörper |
| ApoB | Apolipoprotein B |
| ARC | Academic Research Consortium |
| ASPECT | Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial |
| Atm | physikalische Atmosphäre |
| BMS | bare metal stent |
| BRD | Bundesrepublik Deutschland |
| cAMP | zyklisches Adenosinmonophosphat |
| CAS | carotid angioplasty and stenting |
| CEA | carotid endarterectomy |
| D-CDK | d- cycline dependent kinase |
| DEB | drug eluting balloon |
| DES | drug eluting stent |
| DM | Diabetes mellitus |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| E-CDK | e- cycline dependent kinase |
| EGF | endothelial growth factor |
| ELAM | endothelial leukocyte adhesion molecule |
| EPC | endothelial progenitor cells |
| EVA | Ethylene-Vinyl Acetate |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FDA | US Food and Drug Administration |
| GRO | growth related oncogene |
| HR | hazard ratio |
| IL | Interleukin |
| ICAM | intercellular adhesion molecule |
| ISR | in-stent Restenose |
| IVUS | intravascular ultrasound |

| | |
|----------------|--|
| kDA | kilo Dalton |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| LDL | low density lipoprotein |
| LLL | late lumen loss |
| LST | late stent thrombosis |
| MACE | major adverse cardiac events |
| MCP | monocyte chemoattractant protein-1 |
| M-CSF | Macrophage colony-stimulating factor |
| mRNA | messenger ribonucleic acid |
| mTOR | mammalian target of Rapamycin |
| NF- κ B | nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells |
| NHS NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| PAI | plasminogen activator inhibitor |
| PT(C)A | perkutane transluminale (Koronar-) Angiographie |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | percutaneous coronary intervention |
| PDGF | platelet derived growth factor |
| PLC | 75/25 poly l-lactide-co-caprolactone |
| PLGA | polylactid-co-glycolid |
| PLLA | poly-l-lactic acid |
| PVP | polyvinylpyrrolidon, Polyvidon |
| QuaDS-QP2 | Quanam Medical Corporation drug-eluting stent |
| SES | Sirolimus eluting stent |
| SMCGF | smooth muscle cell growth factor |
| SRL | Sirolimus |
| SVGL | saphenous vein graft lesion |
| STEMI | ST segment elevation myocardial infarction |
| TLR | target lesion revascularisation |
| TPA | tissue plasminogen activator |
| TVR | target vessel revascularisation |

| | |
|------|---------------------------------|
| VCAM | vascular cell adhesion molecule |
| Vs. | versus |
| VSMC | vascular smooth muscle cells |
| WHO | World Health Organization |

9. Anhang

9.1 Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|-------------------|---|
| Name | Julia Reinke geb. Fontaine |
| Geburtsdatum/-ort | 09.02.1985 in Hamburg |
| Adresse | Arnimstraße 4 30625 Hannover |
| Telefon | 0511-85959259 oder 0173-2039866 |
| e-mail | reinkejm@googlemail.com oder reinke.julia@mh-hannover.de |
| Familienstand | verheiratet |

Ausbildung

| | |
|------------------|---|
| ab Juli 2011 | Assistenzärztin in der Unfallchirurgie, MHH Rotation für 6 Monate |
| seit Januar 2011 | Assistenzärztin Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MH Hannover, Klinikdirektor Professor Dr. P.M.Vogt |
| November 2010 | Abschluss des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung (Note: gut, Abschluss: 2. StEx) |
| Dezember 2009 | Praktisches Jahr, MH Hannover, Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und Nephrologie |
| August 2009 | Studium an der Medizinischen Hochschule Hannover Beginn des Praktischen Jahres, University Of Michigan, Department of Trauma and Burn |
| März 2007 | Beginn einer experimentellen Promotion im Fach Radiologie zur Fragestellung der Effektivität von medikamentenbeschichteten Stents |
| Ab 2006 | Studium der Medizin an der Philipps-Universität zu Marburg (Ziel: 2.StEx 2010) |
| 2004 – 2006 | Studium der Medizin an der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel (Abschluss: 1. StEx) |

| | |
|-------------|---|
| 2002 - 2004 | Oberstufe am Kaiser-Wilhelm- und Ratsgymnasium in Hannover mit Abschluss Abitur (1,9) |
| 2001 - 2002 | Internatszeit im Clifton College in Bristol/England |
| 1997 - 2001 | Unter- und Mittelstufe am Kaiser-Wilhelm- und Ratsgymnasium in Hannover |
| 1991-1997 | Grundschule und Orientierungsstufe in Hannover |

Praktika

| | |
|-------------------|--|
| März 2009 | Famulatur in der Allgemeinmedizinischen Praxis Fontaine, Wiese-Weinberg, Krüger – Fach - Innere Medizin und Allgemeinmedizin |
| Januar 2009 | Famulatur an der Medizinischen Hochschule Hannover – Fach – plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie |
| September 2008 | Famulatur an der Medizinischen Hochschule Hannover – Fach – plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie |
| September 2007 | Famulatur am Kinderkrankenhaus auf der Bult in Hannover - Fach Kinderchirurgie |
| Juni-Oktober 2004 | Krankenpflegepraktikum in der Henrietten Stiftung in Hannover und im Universitätskrankenhaus in Bonn/Bad Godesberg |
| Juni 2003 | Famulatur am Universitätsklinikum Tübingen in der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik |

Sonstige Erfahrungen

| | |
|------|---|
| 2007 | Sechswöchiger Aufenthalt in Kenia/Tansania |
| 2004 | Regattaorganisation in Kiel |
| 2003 | Schülervertreterin des Kaiser-Wilhelm- und Ratsgymnasiums |

August 1999

Sechswöchiger Aufenthalt in Kanada

Sonstige Kenntnisse

Sprachkenntnisse

Latein
Alt-Griechisch
Englisch (fließend)

EDV-Kenntnisse

Gute Microsoft Office Kenntnisse

Freizeitaktivitäten

Hobbys

Reiten, Tennis, Segeln, Geige, Lesen, Fotografie

9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren:

Aumüller, Barth, Baum, Becker, Bleich, Boudriot, Fuchs-Winkelmann, Gerdes, Gress, Grzeschik, Hemmila, Hertl, Hofmann, Hoyer, Illert, Kalinowski, Kann, Kircher, Klose, Kolb-Niemann, Kroll, Kuhtz-Buschbeck, Lohoff, Lüllmann-Rauch, Maier, Maisch, Mann, Meyer, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Niederbichler, Oertel, Opitz, Plant, Renz, Richter, Riße, Rose-John, Rothmund, Schäfer, Saftig, Schmidt, Sievers, Schofer, Schünke, Stiletto, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Werner, Wulf

9.3 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Kalinowski für die jahrelange Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und die konstruktive Kritik bei der schriftlichen Ausarbeitung.

Auch Herrn Professor Dr. Klose, Direktor der Klinik für Strahlendiagnostik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, danke ich für die Möglichkeit der Verwirklichung meiner Arbeit in den Einrichtungen seines Institutes.

Der medizinisch-technischen Assistentin Frau Marita Kratz danke ich auch auf das herzlichste für die Einarbeitung und die Assistenz bei den praktischen Arbeiten, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dank gilt außerdem vor allem meinen Eltern, die alle Voraussetzungen für ein erfolgreiches Studium geschaffen haben und meinem Mann für seine fachkundige Unterstützung.

9.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**Vergleich aktiv und passiv beschichteter Stents im Hinblick auf Restenoseprophylaxe -
eine vergleichende tierexperimentelle Studie**

im medizinischen Zentrum für Strahlendiagnostik unter der Leitung von PD Dr. Marc Kalinowski ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt haben.

Ich habe bisher weder an einem andern in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hannover, den